

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 48

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE
DU
TEST HORMONAL LAPINE

(Aschheim — Friedmann — A. Brouha)

DANS LES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 15 Décembre 1933

PAR

Jean-Maurice-Henri BAILLET

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à SAINT-ANDRÉ-DE-CUBZAC (Gironde), le 5 novembre 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. GUYOT, professeur.....	Président
		BÉGOUIN, professeur.....	Juges.
		PAPIN, professeur.....	
		CHARRIER, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 48

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE
DU
TEST HORMONAL LAPINE
(Aschheim — Friedmann — A. Brouha)
DANS LES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 15 Décembre 1933

PAR

Jean-Maurice-Henri BAILLET

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à SAINT-ANDRÉ-DE-CUBZAC (Gironde), le 5 novembre 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. GUYOT, professeur.....	Président
		BÉGOVIN, professeur.....	Juges.
		PAPIN, professeur.....	
		CHARRIER, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIE.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirur. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	GAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.....	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....			MM. CABANNES (en congé).
Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.
id.....	Clinique dentaire.....		DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE ET A MA MERE

Je dédie ce travail, modeste gage de ma profonde tendresse, qu'ils l'acceptent en hommage reconnaissant de ma gratitude.

A MA SOEUR

A MA GRAND-MERE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES ONCLES ET A MES TANTES

Je les remercie de l'accueil affectueux
que j'ai toujours trouvé auprès d'eux.

A MES VIEUX AMIS

LES DOCTEURS JUSKIEWINSKI ET PAOLI

A MADAME JUSKIEWINSKI ET A MADAME PAOLI

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

*Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie
de l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN VILLAR

Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DIRECTEUR ET A MONSIEUR
LE SOUS-DIRECTEUR DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES JUGES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

*Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté
de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien de l'Hôpital André-Boursier,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie de Paris,
Vice-Président de la Société française de Gynécologie,
Membre correspondant des Sociétés de Gynécologie de Philadelphie,
de Bucarest et du Brésil,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Ordre de Sainte-Anne de Russie,
Officier de l'Instruction publique,*

MON CHER MAITRE,

Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez donné pendant notre stage dans votre service, pour l'intérêt que vous n'avez jamais cessé de nous témoigner, enfin pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de présider cette thèse.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, nous tenons à remercier plus particulièrement :

M. le Professeur Guyot, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse inaugurale.

M. le Docteur Servantie, pour ses conseils éclairés, et qui guida nos pas hésitants dans le domaine de l'endocrinologie.

M. le Docteur Jean Villar, qui nous inspira cet ouvrage, et dont la précieuse collaboration nous permit d'apporter un élément neuf à la littérature du test hormonal lapine.

Les Maîtres de la Faculté et des hôpitaux de Bordeaux, qui ont toujours été bienveillants à notre égard, en particulier M. le Professeur Andérodias, MM. les Docteurs Lafond, Charbonnel, Massé, Balard et Mahon, qui ont bien voulu nous communiquer des observations, que nous publions.

Nous remercions également notre cousine Mlle G. Lacroux, cheftaine, et tout le personnel du service gynécologique de l'Hôpital André-Boursier, qui nous facilitèrent si aimablement notre tâche.

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE

DU

TEST HORMONAL LAPINE

(Aschheim — Friedmann — A. Brouha)

DANS LES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

INTRODUCTION

Le diagnostic de la grossesse dans les premières semaines est parfois malaisé à établir en clinique.

Les difficultés sont parfois si considérables que le diagnostic peut donner lieu à des erreurs, que l'intéressée elle-même, comme son entourage, vérifient habituellement sans générosité pour celui qui se sera trompé. Il peut s'agir d'une grossesse que l'on ne reconnaît pas; on peut croire à une grossesse qui en réalité n'existe pas; enfin la coexistence d'une affection gynécologique peut masquer une grossesse.

Malgré la nécessité, dans ces cas, d'un diagnostic exact et rapide, le clinicien est resté longtemps dans l'embarras. Il fit appel successivement à la radiographie, aux dosages sanguins, puis en dernier lieu aux réactions biologiques; après bien des tâtonnements, une de ces dernières paraît avoir atteint le but désiré.

Dans l'ensemble, deux grands courants d'idées se sont dessinés :

- 1° Les recherches anciennes, très nombreuses, où dominent les travaux de Fieux et Mauriac, puis ceux d'Abderhalden;
- 2° Les recherches modernes, nées de l'étude approfondie de la physiologie sexuelle féminine, avec les travaux d'Aschheim et Zondek, de Friedmann et d'Adèle Brouha en France.

Dans la pratique obstétricale, l'intérêt de la méthode biologique n'est plus à démontrer. Elle donne un pourcentage suffisant de réponses exactes (98-99 p. 100) qui permet d'appuyer avec certitude un diagnostic.

Aussi, l'exactitude de la méthode n'étant plus discutable, notre but, en commençant ce travail, est de montrer quel précieux moyen d'investigation cette méthode est en gynécologie. Quelques exemples vont le démontrer : quoi de plus difficile à établir quelquefois qu'un diagnostic différentiel entre un fibrome et une grossesse ! Une tumeur annexielle simule parfois si bien une grossesse extra-utérine, que le chirurgien se trouve dans l'impossibilité d'affirmer un diagnostic. Les aménorrhées de causes diverses, les grossesses nerveuses, ont toujours besoin, en vue du traitement, de l'aide d'un diagnostic exact et rapide. Une grossesse extra-utérine est diagnostiquée cliniquement, mais l'œuf est-il vivant ou mort ? Importante certitude dont dépend la thérapeutique.

La réaction biologique de la grossesse nous apportera dans tous ces cas un facteur capital pour trancher un diagnostic clinique hésitant.

Cette même réaction appliquée à l'étude de la môle hydatique et de sa grave complication, le chorio-épithéliome, a donné des résultats dont la valeur thérapeutique et pronostique est reconnue par tous les chirurgiens.

Enfin, nous avons eu l'occasion d'étudier, avec M. le Docteur J. Villar, chirurgien des hôpitaux, un type d'observation sur lequel nous sommes heureux d'attirer l'attention.

CHAPITRE PREMIER

LE TEST HORMONAL LAPINE

I. — *Recherches anciennes.*

Leur nombre est considérable, ce qui tend à montrer qu'il en fut peu de satisfaisantes. Nous n'en résumerons que quelques-unes.

L'épreuve de la *Cobra*lyse, venant après les travaux de Calmette sur le pouvoir hémolysant du venin de serpent, connu en 1902 une ère de prospérité, d'ailleurs éphémère.

Les *intradermo-réactions* à l'*antiplacentine* ou aux *peptones placentaires* subirent un sort semblable.

Il en fut de même d'épreuves de *glycosuries provoquées*.

La réaction de *dévi*ation du complément fut appliquée au diagnostic de la grossesse par Fieux et Mauriac en 1910 et 1912. Ces auteurs prenaient comme antigène des villosités d'œufs d'âge différent; mais les résultats obtenus étaient, de l'avis même des auteurs, « trop fragiles pour supplanter le diagnostic clinique. »

L'épreuve compliquée d'*Abderhalden* eut un retentissement énorme, mais de courte durée.

II. — *Recherches modernes.*

Elles ont toutes pour point de départ une notion physiologique nouvelle : les hormones féminines.

Ces hormones sont des sécrétions glandulaires qui tiennent sous leur dépendance tous les phénomènes périodiques

qui marquent l'activité sexuelle des organes génitaux femelles. Elles sont sécrétées par différentes glandes internes et véhiculées par toutes les humeurs de l'organisme. A l'état normal, les réactions biologiques ne peuvent déceler ces hormones spécifiques. Pendant la grossesse, au contraire, elles circulent en grande quantité, que les différentes réactions s'efforcent de reconnaître et même de doser. Nous ferons plus loin une étude détaillée de la physiologie de ces hormones.

Mais en poursuivant leurs études, les physiologistes ont retrouvé ces hormones spécifiques dans bon nombre d'affections gynécologiques, soit en petites quantités, soit au contraire en quantité imposante.

Enfin, des recherches tout à fait récentes nous montrent que tous les organismes féminins, dans des conditions identiques, ne réagissent pas, au point de vue physiologique génital, de façon semblable; ainsi furent introduites les notions de fonctions hypohormonales et hyperhormonales. Nous identifions ici la vieille notion de tempérament.

Aussi, devant des données aussi variées, presque contradictoires, ne faut-il pas s'étonner du nombre de théories physiologiques hormonales et du manque de clarté de certaines d'entre elles. Mais la pratique des réactions biologiques est plus rassurante que l'étude des théories. Et les statistiques modernes prouvent, par le gros pourcentage de réactions confirmées, que la méthode rend de sérieux services.

Hormones génitales.

Nous nous inspirons au cours de ce chapitre de la remarquable étude de R. Rivoire.

A. — LEUR NOMBRE.

Les hormones sexuelles féminines sont au nombre de trois :

- a) La folliculine, sécrétée par le follicule en voie de maturation;

b) La lutéine, sécrétée par le corps jaune;

c) L'hormone antéhypophysaire, sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Ces hormones jouent deux rôles :

1° *En menstruation :*

a. *La folliculine* : Déclanche la prolifération endométriale.

β. *La lutéine* : L'œuf n'étant pas fécondé, le corps jaune régresse et sa sécrétion disparaît.

γ. *L'hormone antéhypophysaire* : Est à l'origine des transformations anatomiques ovariennes, qui mettent en branle tout l'édifice menstruel. Isolée, elle a pu être séparée en deux principes actifs :

1. Hormone de maturation (prolan A), déclanche la maturation du follicule et la sécrétion de folliculine.

2. Hormone de lutéinisation (prolan B) commande la transformation du follicule en corps jaune et la sécrétion de lutéine.

2° *Dans la grossesse :*

a. *La folliculine* : Sécrétée alors en majeure partie par le placenta, elle apparaît en grosse quantité, dès le début de la grossesse, dans le sang et dans les urines. Mais même cette quantité n'est pas spécifique de grossesse.

β. *La lutéine* : Est spécifique, puisque sécrétée par le corps jaune, qui persiste en cas de fécondation. Mais, comme pour la folliculine, les méthodes de dosage de ces hormones sont trop imprécises pour en faire un test de grossesse.

γ. *Les hormones antéhypophysaires* : Sont à la base des tests biologiques de grossesse modernes.

C'est en étudiant la physiologie du lobe antérieur de l'hypophyse que Aschheim et Zondek découvrirent une méthode biologique pour diagnostiquer précocement la grossesse. L'animal-réactif des hormones sexuelles antéhypophysaires

était la souris impubère, chez qui l'implantation de fragments d'antéhypophyse, ou bien l'injection intraveineuse d'extraits antéhypophysaires, produisait des modifications sexuelles de trois sortes :

Réaction I : maturation de nombreux follicules;

Réaction II : follicules hémorragiques;

Réaction III : formation de corps jaune atrophique, renfermant l'ovule.

Or, pendant la gestation, l'hypophyse subissant des modifications anatomiques, ces auteurs (A. et Z.) pensèrent qu'une hyperactivité sécrétoire devait en dépendre, d'où mise en liberté de grosses quantités de prolans A et B, dont la présence dans les urines et le sang fut mise en évidence grâce au tractus génital de leur animal-réactif. En effet, l'injection intra-veineuse d'urine de femme enceinte à des souris donnait les R. II et R. III.

La réaction d'A. et Z. a une valeur diagnostique considérable, mais elle a un inconvénient majeur : c'est sa difficulté d'exécution :

1. Elle nécessite un élevage considérable de souris, de façon à avoir toujours sous la main 6 souris aptes à agir;
2. La mortalité de la gent murine est considérable;
3. La pratique de la réaction est longue (trois jours) et la réponse tardive (cinquième jour);
4. Il est souvent nécessaire de pratiquer un examen microscopique des ovaires.

Les travaux de physiologistes, et plus récemment Hamard et Marshall, avaient attiré l'attention sur le fait que, contrairement aux animaux utilisés habituellement au laboratoire, la lapine présentait cette particularité de n'avoir pas d'ovulation spontanée et pas de retour périodique du rut.

A n'importe quel moment de l'année, et d'une manière imprévisible, les follicules de la lapine isolée du mâle peu-

vent arriver à maturité (R. I), mais il faut qu'il y ait copulation pour que ces follicules éclatent (R. II) et expulsent leur ovule, ce qui a lieu environ dix heures après le coït. Mais en dehors du coït, toute irritation vulvaire peut produire l'ovulation : tel le coït avec un mâle dont les déférents sont liés, le frottement artificiel du vagin, ou celui réalisé par les lapines entre elles au moment du rut (Georges Dubreuil et Regaud). D'où précautions d'isolement avec cet animal réactif.

Connaissant l'influence de l'antéhypophyse sur l'ovaire de la souris, on a cherché si l'ovaire de la lapine était également influencé par un principe hypophysaire. Les travaux de Bellerby (1929) ont montré que l'injection intraveineuse d'extrait hypophysaire à la lapine provoquait bien sur les ovaires l'apparition de follicules hémorragiques et de corps jaunes. Ces travaux furent complétés par Friedmann, qui démontra que, puisque l'urine de femme enceinte contenait des principes antéhypophysaires (A. et Z.), elle devait produire les transformations ovariennes. Comme contrôle, ce dernier auteur injecta des urines de femmes non enceintes, qui ne modifièrent aucunement les ovaires de ses lapines. Il en conclut qu'il y avait là un moyen de diagnostic de la grossesse pratique, puisque les follicules hémorragiques (R. II) sont toujours vus à l'œil nu chez la lapine.

Après les travaux de Reinhardt and Scott, en Amérique, la réaction est introduite en France en 1931 par Adèle Brouha. Sa valeur est consacrée au Congrès de Bordeaux en 1931.

Mais, en dehors de la grossesse, dès avril 1931, Servantie et Bouc obtiennent une même réaction ovarienne, c'est-à-dire une réaction biologique de la grossesse positive, lorsqu'il existe dans l'organisme des villosités choriales vivantes en contact avec la circulation maternelle; ce qui explique que, en cas de grossesse ectopique, de rétention de fœtus mort, de môle hidatiforme ou de chorio-épithéliome, la réaction puisse être positive.

B. — LEUR PATHOGÉNIE.

Ces faits ont amené à penser que l'hormone contenue dans l'urine pendant la gestation n'était peut-être pas l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, ou en tout cas que son origine n'était plus la même. De là est née l'hypothèse de l'origine placentaire du principe actif contenu dans l'urine.

Cette hypothèse bénéficie des idées récentes de Collip et de ses collaborateurs, qui, actuellement, ont réussi à obtenir des extraits placentaires correspondant précisément par leurs propriétés respectives aux prolans A et B, hormones antéhypophysaires ovulogène et lutéinisante, et qu'ils appellent « gravidine ». De plus, ces extraits placentaires injectés à la femme excitent la fonction ovarienne.

En cas de môle ou de chorio-épithéliome, l'hypophyse se comporte histologiquement et biologiquement comme dans une grossesse normale, et à l'abondance du tissu chorial correspond une augmentation proportionnelle de la quantité d'hormone dans l'urine. L'hormone apparaît même chez l'homme atteint de tumeur embryonnaire du testicule (Chevassu).

Ces constatations tendent à faire admettre l'origine placentaire du principe actif contenu dans l'urine, sans pour cela faire renier toute participation hypophysaire, d'où naissance de deux nouvelles théories mixtes :

1° Le placenta tient en réserve l'hormone sécrétée en abondance par le lobe antérieur de l'hypophyse au moment d'une grossesse.

2° Evans, Mayer et Simpson, considèrent le prolan non comme une hormone véritable, mais comme une simple substance activante ou sensibilisatrice de l'excrétion hypophysaire, d'origine placentaire, et qui agirait, soit en provoquant dans l'hypophyse la sécrétion de l'hormone gonadotrope, soit en transformant en hormone active une prohormone hypophysaire. Ici le placenta déclencherait l'excrétion hypophysaire.

En résumé, pour expliquer l'apparition dans les urines d'une hormone gonadotrope, trois opinions sont actuellement en présence :

- 1° l'hormone est d'origine hypophysaire exclusive;
- 2° l'hormone est d'origine placentaire;
- 3° l'hormone est d'origine mixte.

C. — LES RÉACTIONS BIOLOGIQUES MODERNES.

Elles ont pour but de révéler, au moyen d'un animal réactif, la présence dans les humeurs de la femme enceinte d'une hormone spécifique de la gestation.

Les réactions se différencient par le choix de l'animal utilisé :

le rat blanc et la souris blanche :

- femelle impubère (test Aschheim-Zondek);
- mâle impubère (test L. Brouha et Simonet);
- mâle adulte;

le cobaye mâle et femelle.

la lapine impubère (test Friedmann-A. Brouha).

D. — LE TEST HORMONAL LAPINE.

La réaction biologique employée depuis trois ans par le Docteur Servantie dans les hôpitaux de Bordeaux, au laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André et dans sa clientèle, a toujours été celle dite du test hormonal lapine, également appelée réaction d'Aschheim-Friedmann et quelquefois en France A. Brouha. Elle est actuellement presque la seule en usage dans les hôpitaux des deux mondes et pour plusieurs raisons :

- elle est sûre;
- elle est rapide
- elle est précoce;
- elle est d'une pratique aisée;
- elle est moins onéreuse.

Notre technique.

Urine du matin, recueillie dans un vase stérile, après le premier jet, et non par sondage qui provoque parfois une polyurie nerveuse.

Dosage de l'urée; en principe, pour fixer la quantité d'urine à injecter à la lapine, et qui en moyenne est de 10 cc.

Lapine impubère (de 1.500 g. environ), à laquelle on fait subir une laparotomie exploratrice si on la soupçonne pubère.

Première injection de 10 cm³ d'urine, chauffée à 35 degrés, dans la veine marginale de l'oreille.

Deuxième injection de 10 cm³, le lendemain.

Examen des ovaires quarante-huit heures après la première injection.

L'examen peut se faire par laparotomie médiane, après anesthésie à l'éther.

La réaction est dite positive si plusieurs kystes hématiques apparaissent sur un ou deux ovaires.

Elle est dite négative si les ovaires n'ont pas subi de changement.

Mais la réaction biologique n'est pas assimilable à une réaction chimique qui répond : il y a du Cu, il n'y en a pas ! Dans la lecture de la réponse, il faut tenir compte de deux facteurs :

la sensibilité réactionnelle de l'ovaire de l'animal injecté d'une part;

la concentration de l'urine injectée d'autre part;

et quelquefois une réaction pourra être interprétée de deux façons différentes, tout comme une radiographie ou un symptôme clinique dont la valeur dépend du tempérament

de la malade et de la finesse du clinicien. Et c'est pour cette raison que le laboratoire sera quelquefois en droit de répondre : réaction douteuse.

L'expérience a montré qu'il faut être prudent dans l'interprétation de ces résultats; par exemple, au moment de la ménopause, on trouve dans les urines une certaine quantité d'hormone gonadotrope qui peut faire conclure à une réaction positive, alors qu'il n'y a pas grossesse; cette donnée est essentielle pour éviter un faux diagnostic ayant une portée psychologique parfois très grande. Cette donnée expérimentale a d'ailleurs été retrouvée dans les essais quantitatifs, où, réserve faite, on trouve dans les cas de ménopause 600 unités-souris, pour 3.000 dans une grossesse normale.

Nos résultats.

Jusqu'à cette date, 420 réactions de pratique courante et non d'expérimentation ont été faites.

317 réactions ont été demandées par des médecins ou accoucheurs : 312 furent confirmées, ce qui nous donne un pourcentage de 98,79 p. 100 de réponses justes.

103 ont été demandées par les chirurgiens : 98 furent confirmées, ce qui nous donne un résultat de 95 p. 100 de réponses justes.

Nous verrons à la fin de cette étude que nos erreurs ne sont que des fautes de technique ou d'interprétation et qu'en somme nous n'avons pas une erreur à imputer à la réaction.

Statistiques.

	Tests hormonal lapine	% d'erreurs
Louis-Gernez, Lille.....	112	0
Wilson et Corner, Philadelphie....	196	0,5
R. Bourg, Bruxelles.....	120	1
Ehrhard, Berlin.....	100	2
Schœneck.....	125	3
Stricker, Munich.....	75	0
Siegmund, Vienne.....	90	2
Schneider.....	500	0
Reinhardt et Scott, U. S. A.....	4.595	2,83
Friedmann et Lafham.....	92	0
Parache.....	180	0
H. L. Reinhart, Ohio.....	1.002	2,4
F. E. Soudern, New-York.....	«	1,9
Brindeau et Hinglais, Paris.....	140	2
A. Brouha, Paris.....	190	0
Levy-Solal, Jean d'Alsace et Jalley.	240	0,83
Servantie, Bordeaux.....	420	2

CHAPITRE II

AFFECTIONS GYNECOLOGIQUES DIVERSES

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue, ici, tous les cas où la réaction peut être mise à profit, mais simplement de signaler son réel intérêt à propos des différents cas pathologiques qui ont été suivis cliniquement à la *Clinique gynécologique du Professeur Guyot* et dans quelques autres services des hôpitaux de Bordeaux.

C'est depuis juillet 1931 que le Docteur Servantie pratique au laboratoire de biologie, pour les hôpitaux de Bordeaux, le test de la lapine. Il a été demandé 103 tests, tant par les chirurgiens que par les accoucheurs, pour préciser le diagnostic d'affections gynécologiques diverses où la question d'une grossesse possible pouvait se poser. 79 tests ont été demandés par le seul service du Professeur Guyot. Après avoir relevé et comparé les observations des malades pour lesquels tous ces tests furent demandés, nous avons choisi une observation-type pour chaque cas de diagnostic hésitant. Ce sont seulement ces *observations-types* qui figurent dans ce chapitre.

I. — *Le test dans les cas cliniques douteux.*

A. — Y a-t-il grossesse ?

1° *Retard de règles chez des femmes normales.*

OBS. 63 (1) (Clinique gynécologique).

B... (Jeanne), 22 ans. Régée à quinze ans. Règles irrégulières et peu abondantes.

(1) Les numéros des observations sont ceux correspondant au classeur du Laboratoire de biologie.

Aménorrhée de 11 mois.

Le 1^{er} avril 1932 : Crise douloureuse abdominale avec hémorragie vaginale abondante.

Examen (le 3 avril) : Utérus globuleux, dont le fond est à 2 travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Col mou. Seins positifs.

Diagnostic : Menace d'avortement.

Le 15 avril : *Réaction biologique positive*, qui confirme la possibilité d'un œuf vivant.

On institua un traitement médical, qui permit à cette grossesse de quatre mois, au cours d'une aménorrhée, d'aller jusqu'à terme.

OBS. 59 (Due à l'obligeance de M. le Docteur Jean VILLARD).

Mme B... (M.), 36 ans. Après un accouchement et un retour de règles normaux, la malade, qui n'allait pas, ne voit pas ses règles pendant deux mois successifs. Elle présente même des signes subjectifs de grossesse : picotement des doigts et des lombes, nausées, vertiges. La malade croit à une nouvelle grossesse.

Une *réaction biologique donne un résultat négatif*. Un traitement par les extraits hypophysaires et ovariens fit disparaître les troubles, et réapparaître les règles le mois suivant.

Dans les cas d'aménorrhée, les auteurs Vignes et Lemant signalent que, dans le plus grand nombre des cas, la réaction est négative; cependant, dans de rares cas où l'aménorrhée est causée par un déséquilibre endocrinien qui permet de supposer une suractivité hypophysaire, on peut obtenir un résultat positif. Pathogéniquement, le fait s'explique, mais nous ne l'avons jamais rencontré au cours de nos expériences. Nous avons en effet pratiqué au laboratoire 12 tests lapine dans des cas d'aménorrhée, qui nous ont donné 5 réponses positives et 7 réponses négatives, qui toutes se sont confirmées ultérieurement.

2° Retard de règles chez des nourrices.

OBS. 290 (Personnelle).

Mme X..., 28 ans. Accouchement normal le 15 juin 1933. Retour de couches le mois suivant et règles le 20 août. Pas de règles depuis. La malade allaite. Aucun signe sympathique de grossesse, au contraire de son premier accouchement.

Réaction positive. Grossesse présumée de 4 mois, à laquelle Mme X... ne veut pas croire. L'apparition de quelques contractures lui font bientôt changer d'opinion.

Nous avons eu 7 tests à pratiquer pour des cas semblables, dont 4 positifs et 3 négatifs. Tous ont été vérifiés.

3° Retard de règles chez des obèses.

OBS. 72 (Due à l'obligeance de M. le Professeur ANDÉRODIAS).

Mme D... (Juanita). Vient à la consultation le 16 mars 1932 parce qu'elle n'a pas vu ses règles depuis trois mois.

Utérus impossible à palper. Au toucher vaginal, col un peu ramolli, culs-de-sac libres.

Un test de la lapine donne un résultat positif, confirmé par la suite.

Nous possédons 3 observations semblables où le test a répondu positivement une fois et négativement deux fois. Les trois réponses se sont trouvées exactes.

4° Ménopauses.

OBS. 238 (Due à l'obligeance de M. le Professeur ANDÉRODIAS).

Mme L... Présente un retard de règles de deux mois et divers troubles psychiques qu'elle dit être de la neurasthénie. La malade a 48 ans et se prétend enceinte.

Le 16 août 1933, *un Brouha est pratiqué* : réponse négative.

Sur 5 tests pratiqués pour des femmes aménorrhéiques susceptibles d'être ménopausées, 4 réponses négatives confirmèrent un diagnostic de ménopause et une réponse positive fit prévoir une grossesse.

5° *Interruption de la grossesse.*

Le test biologique est particulièrement utile dans les cas où *l'interruption précoce de la grossesse est indiquée*, tels que tuberculoses, néphrites, lésions cardiaques. Nous ne possédons pas au laboratoire de test fait dans cet ordre d'idées, mais il est possible que les médecins n'aient pas jugé utile de nous prévenir de cette éventualité thérapeutique.

B. — Y a-t-il fausse couche ?

OBS. 198 (Clinique gynécologique).

L... (Elisabeth). Entre à l'hôpital le 18 février 1933 parce qu'elle perd du sang et qu'elle souffre du bas-ventre depuis le 8 février, date à laquelle elle a eu une forte crise abdominale : douleurs explosives suivies de pertes sanguines avec des caillots, vomissements, température.

Examen. — Col mou, entr'ouvert. Utérus très gros, antéfléchi, avec masses accolées indolores.

Une réaction biologique est demandée; le laboratoire répond : nombreux kystes sur les deux ovaires (de la lapine).

L'œuf est donc présumé vivant. Traitement médical. La malade sort de l'hôpital guérie, sa gestation continuant son évolution normale sous la surveillance médicale. La femme accouche ultérieurement.

OBS. 9 (Clinique gynécologique).

C... (Joaquina), 34 ans. Deux enfants normaux. Deux curettages pour fausses-couches. Dernières règles normales, mai 1931. Au début de juin, pertes de sang, peu abondantes, non douloureuses.

Entre dans le service le 13 août, car malgré le traitement médical institué la malade continue à perdre.

Examen. — Col mou, entr'ouvert, plaqué contre la symphyse. Cul-de-sac postérieur : masse rénitente, pas très douloureuse, qui se réduit facilement.

Diagnostic. — Rétroversion d'un utérus gravide, ou bien avortement dans un utérus rétrofléchi.

Le 17 août, *réaction négative*. On conclut en faveur de la deuxième hypothèse, et, le traitement médical, ne donnant pas de résultat, le 13 septembre curettage qui ramène des débris placentaires.

Dans quelques cas d'avortement incomplet, la persistance d'une réaction positive témoigne de la rétention de fragments placentaires vivants.

Savoir si, dans une tentative d'avortement ou même dans une grossesse, l'œuf ou le fœtus est vivant, voilà un diagnostic difficile, surtout dans les premiers mois !

Cette certitude peut être demandée à la réaction hormonale. Mais il faut se souvenir que la réaction ne dépend pas seulement de la vitalité de l'œuf, mais qu'elle est en rapport avec l'intégrité des villosités choriales.

Aussi la réponse du laboratoire doit-elle être interprétée, et une réaction positive n'apporte pas la même certitude qu'une réaction négative. Une réaction négative implique que l'œuf est mort, donc le fœtus. Au contraire, pour que la réaction soit positive, il suffit qu'une fraction de placenta reste vivante après la mort du fœtus, ce qui est habituel pendant six ou huit jours, mais peut se voir pendant un temps plus long. Bulliard rapporte une observation où la réaction était positive dans le cas d'un œuf mort depuis trois mois; le curettage ramena des débris de tissu placentaire dont l'examen histologique permit d'affirmer la vitalité, particulièrement en ce qui concerne les cellules de Langhans. Quant à nous, dans un cas que nous citons plus loin, nous avons obtenu une réaction positive vingt-six jours après la mort présumée de l'œuf.

Nos résultats, dans 9 cas de diagnostic hésitant d'œuf

mort, sont les suivants : 7 réponses négatives, 2 réponses positives, toutes confirmées, et 1 réponse légèrement positive, devenue négative quinze jours après.

C. — Grossesse ou fibrome ?

Obs. 130 (Clinique gynécologique).

D.. (Lucie), 36 ans. Chez une femme habituellement mal réglée, retard des règles de un mois, coïncidant avec des signes subjectifs de grossesse : fatigue, nausées, picotement dans les lombes. La malade se croit enceinte.

En avril 1932, à l'époque présumée des règles, écoulement de sang abondant et prolongé. Les règles de mai et de juin sont abondantes et douloureuses.

Examen (le 26 juillet 1932). — Utérus remontant à 5 centimètres au-dessus du pubis, volumineux et latéro-fléchi. Seins positifs : pigmentation du mamelon, aréole secondaire. On hésite entre les *diagnostics* de fibrome ou de grossesse.

Le 29, *réaction biologique négative*.

Le 30, radiographie négative.

Sur la foi de ces deux épreuves, le traitement chirurgical est envisagé aussitôt.

Nous avons relevé de nombreux cas de l'histoire classique suivante : Jeune femme se présente à la consultation et prétend avoir des pertes sanguines prolongeant ses règles, et des crises douloureuses abdominales. Le chirurgien, avant de confirmer un diagnostic hésitant de fibrome par l'hystérométrie fait sagement pratiquer une *réaction biologique*, dont la réponse positive fait éviter l'accident recherché par la malade.

12 demandes de tests nous furent faites en vue de trancher un diagnostic semblable; 4 réponses positives, dont une douteuse fut recommencée, et 8 réponses négatives, ne purent toutes être vérifiées exactes, car nous ne savons rien de 3 cas à réponse positive, et toutes les réponses négatives.

tives ne furent pas opérées. Nous ne mettons cependant pas en doute la sûreté de la réaction.

D. — Grossesse ou kyste de l'ovaire ?

OBS. 142 (Due à l'obligeance de M. le Docteur MASSÉ).

Mlle B..., 21 ans. Vient consulter parce que, depuis huit à neuf mois, elle a remarqué que son ventre augmente de volume progressivement. Se plaint d'un peu d'essoufflement et de gêne dus à cette augmentation de volume.

Aucune douleur, aucun trouble fonctionnel, ni vomissements, ni nausées. Seins augmentés de volume, mais pas de colostrum.

Les règles sont très irrégulières; elles ont manqué à plusieurs reprises pendant cette période, et une fois pendant neuf mois entiers. La malade ne sait plus très exactement l'époque présumée de ses règles, mais elle affirme que les pertes actuelles ne ressemblent en rien à ses règles normales; ce sont plutôt des pertes sanguinolentes, et qui durent deux à trois jours.

Examen. — Abdomen augmenté de volume dans sa partie inférieure avec présence d'une tumeur intra-abdominale, lisse et répondant à peu près au volume d'une grossesse de 8 mois; une partie un peu plus dure et arrondie simule une tête fœtale.

Ni ballottement fœtal ni bruits du cœur.

Toucher vaginal. — Col entr'ouvert et un peu mou. Il semble que la tumeur abdominale soit d'origine utérine. Cependant, le cul-de-sac latéral droit est un peu douloureux, et le doigt y sent une masse annexielle un peu diffuse.

La malade avouant spontanément la possibilité d'une grossesse, on hésite longuement sur ce diagnostic. Pour le confirmer, on fait pratiquer le 20 septembre 1932 une *réaction biologique*; la réponse est formellement *négative*.

Ne voulant pas brusquer une intervention hésitante, on surveille l'évolution pendant vingt jours. Puis, *nouvelle réaction biologique*, dont la réponse est encore *négative*.

Se fiant aux deux réactions négatives, on pratique une laparotomie par incision de Pfannenstyl, et on se trouve en présence d'un

kyste de l'ovaire muco-dermoïde, inclus, volumineux et coiffant l'utérus, que l'on extirpe.

Guérison sans incident. A noter depuis l'opération le retour régulier des règles.

Cette observation classique de kyste dermoïde de l'ovaire simulant pour le chirurgien une grossesse possible montre de quel intérêt est, dans des cas semblables, la pratique de la réaction biologique. Nous possédons une observation semblable où la réponse fut négative, et une autre observation où, au contraire, elle fut positive; il s'agissait dans ce cas d'une grossesse.

E. — Grossesse ou métro-annexite ?

Obs. 201 (Clinique gynécologique).

Mlle B... (Marie), 31 ans. Chez une femme habituellement bien réglée, après un retard de règles de quinze jours, apparition vers le 10 août 1933, d'une abondante hémorragie avec caillots. Depuis, la malade n'a pas revu ses règles, mais une leucorrhée abondante et continue.

Elle entre dans le service le 27 octobre 1933 parce qu'elle vient d'avoir une série d'accès paroxystiques douloureux abdominaux, coïncidant avec une cédation des pertes blanches.

Examen. — Douleurs et pertes ont cessé. Gros utérus en antéflexion. Seins positifs.

Diagnostic. — Utérus antéfléchi et métritique. Possibilité de grossesse.

Réaction de Brouha négative. Traitement médical.

La réponse du laboratoire n'a évidemment pas ici une importance capitale et n'a aucune influence sur le choix du traitement. Pour le médecin traitant, son intérêt est d'ordre spéculatif. Sur 9 cas semblables, la grossesse a été diagnostiquée 2 fois et niée 7 fois. Ici encore, l'avenir ne nous a pas démenti.

II. — Le test dans les grossesses normales.

A. — Grossesse compliquée de vomissements incoercibles.

Obs. 259 (Due à l'obligeance de M. le Professeur ANDÉRODIAS).

G... (Céline), 36 ans.

1^{re} grossesse en 1926 : accouchement au forceps d'une fille vivante et bien portante;

2^e grossesse en 1928 : accouchement prématuré à 8 mois; enfant macéré;

3^e grossesse en 1933 : grossesse de 7 mois; entre le 3 octobre pour vomissements incoercibles.

B. W. : + + + +.

Examen :

Le 3 octobre : Tête en bas, bruits du cœur perçus.

Le 12 octobre : Les bruits du cœur ne sont plus perçus. *Pre-mière réaction de Brouha : positive.*

Le 16 octobre : Les vomissements continuent. Tachycardie. Acétonurie. *Deuxième réaction : positive.*

Malgré cette réponse, on décide l'évacuation de l'utérus; la méthode lyonnaise (1 cm³ d'hypophyse dans 10 cm³ d'eau, plus de la quinine) ne donne pas de résultat.

Le 23 octobre : Les vomissements cèdent aux injections intra-veineuses d'atropine.

Le 17 novembre : La quinine et l'hypophyse provoquent un accouchement indolore d'un enfant mort et macéré de 1 kg. 750 et d'un placenta de 310 grammes dont la dégénérescence n'était pas complète.

C'est la seule observation de *vomissements incoercibles* pour laquelle nous ayons eu une réaction à pratiquer. Ici encore, il fallait interpréter la réponse du laboratoire : cliniquement l'œuf était mort, et la réponse positive, témoin de la vitalité du placenta, ne devait pas gêner la décision d'évacuer d'urgence la cavité utérine, au contraire. La réponse po-

sitive, témoin de la vitalité de l'œuf, n'eut pas non plus empêché cette décision d'urgence : la vie de la malade dépendait encore de cette évacuation. On pourrait même prétendre paradoxalement, qu'une réponse négative aurait retardé l'accouchement provoqué, puisque l'activité placentaire anormale n'étant plus à l'origine des vomissements, il eût fallu chercher cette origine ailleurs.

B. — Grossesses compliquées de rétroversion.

OBS. 156 (Clinique gynécologique).

B.. (Marinette), 25 ans. Entre dans le service le 26 octobre 1932 parce que, après un retard de règles de dix jours, elle a été prise brusquement de douleurs vives dans le bas-ventre, avec pertes rosées, fétides.

Examen. — Les pertes ont cessé, mais les douleurs violentes avec sensation de torsion réapparaissent de temps en temps. Utérus volumineux et rétrofléchi. Toucher vaginal douloureux, annexes très sensibles. Seins négatifs.

Diagnostic. — Utérus métritique en rétroversion très prononcée. Grossesse possible ?

Avant d'intervenir pour calmer les douleurs intolérables, ainsi que le réclame la malade, on pratique une *réaction de Brouha*, dont la réponse est positive.

On fait un traitement médical. La malade est exéat. Mais elle revient dans le service vingt-huit jours plus tard pour avortement provoqué.

Cette observation montre combien le chirurgien a raison d'être prudent avant d'intervenir en gynécologie, surtout lorsque la malade le trompe sciemment sur les anamnétiques et les signes subjectifs. Nous avons eu l'occasion de pratiquer 4 réactions de la lapine pour des grossesses compliquées de rétroversion : 2 réponses positives ont montré cette complication, 2 réponses négatives ont rejeté la possibilité de grossesse dans un utérus rétrofléchi.

C. — Grossesses compliquées de fibrome.

OBS. 247 (Clinique gynécologique).

P... (Marie), 32 ans. Est envoyée par son médecin pour savoir si une intervention chirurgicale est indiquée, car elle présente un gros fibrome postérieur et une grossesse de 5 mois. Deux chirurgiens ont déjà préconisé l'intervention immédiate.

Examen (le 3 sept. 1933). — Gros fibrome, fixé et douloureux, perceptible dans le cul-de-sac postérieur. Pas de signes de compression de la vessie. On ne sent plus de ballottement ni de bruits fœtaux; la malade ne sent plus remuer.

On pense à une grossesse vraisemblablement interrompue dans un utérus fibromateux.

Le 9 septembre, *réaction à la lapine positive*.

On conclut à une grossesse en évolution dans un utérus fibromateux, et on conseille l'expectative. On interviendra seulement au début du travail.

La malade a été transférée à la Clinique obstétricale du Professeur Andérodias. Actuellement, grossesse de 8 mois, présentation d'une tête et bruits fœtaux. On pense qu'une césarienne sera nécessaire.

Dans le cas particulier, le test nous a permis d'étayer un diagnostic clinique et de nous orienter vers une expectative judicieuse, dont la future maman, heureuse d'avoir un enfant vivant, et malgré la perspective d'une césarienne, nous sait gré.

Dans 5 observations semblables, la réponse positive du test a démontré la coïncidence, diagnostiquée possible, de grossesse et de fibrome, tandis que dans un cas un fibrome seul existait dans l'utérus.

D. — Grossesses compliquées de métro-annexite.

OBS. 150 (Clinique gynécologique).

Mme L..., 39 ans. Opérée en 1928 de grossesse extra-utérine.

Après un arrêt de règles de trois mois, la malade a ressenti, il y a trois semaines, au matin, de violentes douleurs abdominales, suivies de l'expulsion de sang mêlé de caillots par le vagin.

Le 10 octobre 1932, la malade entre dans le service de gynécologie, parce qu'elle continue à souffrir et à perdre du sang.

Après examen, M. le Professeur Guyot pose deux *diagnostics* :

1° Rétroversion d'un utérus gravide;

2° Hématocèle postéro-latérale gauche avec adhérences, l'un ou l'autre cas compliqué d'un foyer inflammatoire annexiel droit.

Une demande de *réaction biologique* répond le 13 *positivement*. On met alors la malade au repos, et le traitement médical est institué. Le 22 octobre, la masse latérale droite (annexite) a diminué de volume, tandis que l'empâtement gauche (utérus gravide) a durci.

Le 19 novembre, la malade est exéat avec seulement un gros utérus. Nous n'avons pu savoir si cette grossesse présumée est arrivée à terme.

Dans 6 cas où le laboratoire a répondu positivement, les grossesses continuaient leur évolution à côté d'un utérus ou d'une annexe enflammés, et dans 2 cas la réponse négative a montré une fois la mort, une autre fois l'absence de grossesses supposées en évolution.

E. — Grossesses compliquées de kyste ovarien.

OBS. 168 (Clinique gynécologique).

Mme P... (Anita). En février 1932, et en dehors de l'époque présumée de ses règles, la malade accuse deux crises successives de quatre à cinq jours chacune, avec un intervalle de deux ou trois jours, et au cours desquelles elle a ressenti une sensation de pesanteur dans la fosse iliaque droite, coïncidant avec des pertes sanguines, sans caillots. En mars, avril, mai, règles normales. Pas de

règles en juin. Depuis le début de juillet, la malade accuse des pertes irrégulières et peu abondantes. Pas de fièvre, mais une instabilité nerveuse et des vertiges; la malade se croit enceinte.

Le 23 novembre 1932, elle entre dans le service parce qu'elle continue à perdre de temps en temps.

Examen. — Utérus globuleux, lisse, mobile, dévié à gauche; au toucher vaginal, col mou, fermé. Masse droite, débordant dans le cul-de-sac postérieur, perceptible au toucher combiné, et remontant dans la fosse iliaque droite, à 2 travers de doigt au-dessus de l'ombilic. Masse nettement séparée de l'utérus, mobile, indolore, rénitente.

On pense à un kyste de l'ovaire compliquant une grossesse utérine.

Le 5 décembre, *réaction de Brouha négative.*

S'il y a grossesse, l'œuf est probablement mort, et le 6 décembre on intervient pour ablation d'un kyste de l'ovaire droit, volumineux.

Nous possédons une autre observation semblable où la réponse négative de la réaction permet l'intervention sur un kyste ovarique, et une observation où la grossesse, coexistant réellement avec un kyste de l'ovaire, donna une réponse positive; dans ce dernier cas, le chirurgien s'abstint, et la grossesse alla jusqu'au terme.

CHAPITRE III

LES GROSSESSES EXTRA-UTERINES

Les grossesses extra-utérines entrent dans le cadre des grossesses anormales, mais, vu leur importance en gynécologie, nous avons préféré les traiter dans un chapitre spécial.

A. — Grossesse extra-utérine ou kyste de l'ovaire ?

OBS. 170 (Clinique gynécologique).

Mme L... entre à l'hôpital le 19 décembre 1932 parce qu'elle perd du sang continuellement et qu'elle souffre du bas-ventre depuis deux mois, époque à laquelle elle a eu une crise douloureuse abdominale très prononcée, suivie d'émission de sang et de caillots.

Examen. — Douleur dans la fosse iliaque gauche et métrorragies sans tendance syncopale. Seins positifs.

Au toucher vaginal, masse latérale gauche encapsulée. On pense à une grossesse extra-utérine, probablement rompue, ou à un kyste de l'ovaire gauche.

Pour s'assurer de la mort de l'œuf, on pratique une *réaction biologique, dont la réponse est négative.*

Le 23 décembre, hystérectomie subtotale, et on enlève un kyste de l'ovaire encapsulé.

Dans 6 cas où il y avait doute dans le diagnostic clinique de kyste de l'ovaire et de grossesse extra-utérine, 4 réponses négatives du test lapine ont témoigné en faveur du kyste (3 de ces kystes ont été enlevés) et 2 réponses positives ont

fait précipiter l'intervention. Dans un de ces 2 cas, notamment, dont nous avons eu connaissance dans la clientèle d'un médecin de la ville, où la clinique faisait penser, mais avec beaucoup de réserves, à une grossesse extra-utérine possible, la réaction à la lapine positive fait précipiter l'intervention. Grâce à la réaction, la malade bénéficie d'une intervention simple et faite dans de bonnes conditions et évite une rupture tubaire, qui se serait certainement produite plus tard, peut-être même avant qu'on ne se soit décidé à opérer.

B. — Grossesse extra-utérine ou annexite ?

OBS. 153 (Clinique gynécologique).

R... (Suzanne), 19 ans. Entre dans le service le 21 octobre 1932, avec un syndrome abdominal accompagné de petites pertes noirâtres. Début il y a une semaine. Température à 38 degrés.

Examen. — Masse annexielle droite, douloureuse.

On hésite entre le diagnostic de grossesse extra-utérine et celui de simple annexite.

Une réaction biologique pratiquée est négative.

L'intervention n'étant plus urgente, puisqu'en cas de grossesse l'œuf est mort, on attend pour intervenir la fin du syndrome aigu.

Le 16 novembre 1932, annexectomie droite; adhérences nombreuses.

7 tests ont été pratiqués pour trancher un diagnostic semblable. Les 7 réponses en furent négatives.

Autrefois, le chirurgien, qui venait de poser un diagnostic de grossesse extra-utérine, devait se trouver en face d'un terrible dilemme : opérer, et ne trouver, peut-être, qu'une poussée inflammatoire des annexes, qu'il devra alors enlever à ce stade aigu, donc dans de mauvaises conditions; ne pas opérer immédiatement, et dans quelques heures, peut-être, la malade succombera dans ce drame abdominal, conséquence fréquente de la rupture tubaire.

« Expectative armée », conseillait-on.

Aujourd'hui, le chirurgien trouve un précieux secours dans la réaction biologique : en quarante-huit heures il sait s'il doit opérer (œuf vivant) ou bien, sans arrière-pensée, s'abstenir (œuf mort).

Cependant la méthode n'est pas ici parfaite !

Un premier inconvénient — et il a sa valeur — est cette lenteur de la réponse. On peut cependant y remédier en envoyant au laboratoire, au lieu d'urines, 10 cm³ de sang de la malade; la réponse du test hormonal lapine à l'aide du sérum, peut alors être donnée en vingt-quatre heures. L'inconvénient est moindre, mais, en cas d'urgence, il garde son importance.

Un deuxième inconvénient est la persistance de la réponse positive pendant trois à huit jours après la mort de l'œuf. Dans ce cas, il n'y aurait pas urgence d'intervenir. Mais il est rare que les signes cliniques, passés et présents, ne permettent pas d'interpréter cette réponse positive, témoin de la mort récente de l'œuf. Si vraiment le chirurgien croit à une grossesse extra-utérine en évolution, il doit de toute façon opérer, et, s'il n'a alors qu'un hématosalpinx à enlever au lieu d'une grossesse extra-utérine en évolution, le mal n'est pas grand.

C. — Grossesse extra-utérine ou hématoçèle ?

Obs. 31. (Clinique gynécologique).

C... (Angèle), 29 ans. Entre dans le service parce que, depuis un mois, elle a des pertes rosées, continues mais peu abondantes. Ne signale auparavant aucun symptôme abdominal, aucun retard de règles.

Examen. — Utérus globuleux, dur, augmenté de volume, en latéro-déviation droite et antéfléchi. Le cul-de-sac latéral gauche présente au doigt un empâtement à contours diffus, mollasse. Douglas douloureux dans sa paroi antérieure.

On pense à un hématoçèle.

Comme la masse ne se résorbe pas, malgré le traitement médical, et qu'au contraire elle paraît augmenter, on craint une évolution de grossesse extra-utérine.

Une réaction de la lapine répond négativement.

Malgré ce facteur en faveur d'une bénignité relative, et parce que les symptômes ne rétrocedent pas, on opère le 26 juillet 1933, et le chirurgien se trouve en présence d'une grossesse extra-utérine gauche avec hématoçèle.

4 tests faits dans des conditions identiques ont donné la même réponse négative.

D. — Grossesse extra-utérine ou hématosalpinx ?

Obs. 120. (Clinique gynécologique).

Mme B..., 29 ans, multipare. Règles courtes et rosées le 15 mai 1932.

Le 12 juin : Vomissements, syncope, perte de sang vermeil suivie de caillots, accompagnée d'une douleur violente dans la fosse iliaque droite.

Le 17 juin : Entre dans le service parce qu'elle continue à perdre et à souffrir.

Examen. — Col ramolli. Utérus augmenté de volume et mou, nettement dévié à gauche. Masse dure latéro-utérine droite, débordant dans le cul-de-sac postérieur.

Diagnostic. — Grossesse extra-utérine droite rompue et kyste de l'ovaire. On veut s'assurer de la mort de l'œuf.

8 juillet : *Première réaction biologique positive*, mais faible (le laboratoire signale que l'urine devait contenir peu d'hormones et demande s'il s'agit d'une grossesse tout à fait au début ou d'un œuf mort récemment).

12 juillet : Perte de sang à l'époque présumée des règles.

25 juillet : *Deuxième réaction négative.*

29 juillet : La fièvre persistante et le mauvais état général pro-

voquent une laparotomie. Le chirurgien trouve une trompe droite dilatée, remplie de sang, recouvrant un gros ovaire kystique.

Rapport du Docteur Traissac (chef de clinique) au Laboratoire de biologie : La première réaction (positive, mais faible) s'explique du fait que les signes de pseudo-rupture n'ont eu lieu que vingt-six jours avant, et qu'il doit rester du tissu placentaire encore en activité. La deuxième réaction, négative, nous assure de la mort complète de l'œuf.

Dans 4 cas d'hématosalpinx contrôlés, nous avons eu 2 réponses négatives et 2 réponses positives. Nous voyons ici qu'au point de vue diagnostic différentiel la réaction ne nous a été d'aucune aide. Mais au point de vue pathogénique ces réponses positives ont un gros intérêt : une réaction hormonale lapine peut rester vingt-six jours positive après l'arrêt d'une grossesse. Il est cependant exceptionnel de trouver des chiffres semblables. Les statistiques évaluent à trois et huit jours, l'intervalle nécessaire pour qu'après la mort d'un œuf ou d'un fœtus la réaction, de positive, devienne négative, et seule la persistance d'éléments plasmodiaux vivants peut donner une fausse réponse positive. Tel le cas de Bulliard, cité plus haut, où la mort de l'embryon remontait à trois mois.

Grossesses extra-utérines et réactions précoces.

Un diagnostic fréquemment embarrassant en clinique est le suivant : il s'agit d'une grossesse; mais est-elle utérine ? est-elle ectopique ?

L'importance thérapeutique d'un tel diagnostic n'échappa pas aux auteurs qui étudièrent les réactions biologiques. Tout dernièrement (juill. 1933), A. Brindeau, H. et M. Hinglais, pensent avoir atteint le but désiré.

Se basant sur 2 réponses du test lapine, à l'occasion de 2 grossesses tubaires, et d'une précocité jamais encore si-

gnalée pour des grossesses utérines, ces auteurs concluent qu'une réponse positive très précoce (vingt-quatre heures de retard de règles) peut traduire une grossesse ectopique. Ils expliquent la précocité très anormale de la réponse dans ces cas par la précocité de l'implantation de l'œuf dans les grossesses tubaires.

**Conclusion : *La valeur du test dans les cas
de grossesses extra-utérines.***

Quand les signes cliniques font penser à une grossesse extra-utérine en évolution ou en voie de rupture, il y a lieu de ne pas attendre le résultat toujours un peu long de la réaction. Ce qui témoigne en faveur de cette assertion, c'est que nous n'avons pu relever d'observation dans les différents services des hôpitaux de Bordeaux, où la réaction ait servi à diagnostiquer une grossesse ectopique en évolution; chaque fois que la réaction fut positive, il s'agissait d'une grossesse ectopique rompue depuis peu de temps.

Si les signes cliniques font penser, *mais avec quelques réserves*, à une grossesse extra-utérine possible, on a intérêt à pratiquer une réaction de la lapine :

Réponse positive, plus certitude que l'utérus est vide, égale œuf vivant, avec tous les risques d'évolution dramatique; précipiter dans ce cas l'intervention;

Réponse négative égale œuf mort, avec tous les risques plus minimes d'une évolution du type hématosalpinx, et, en cas de gestation très jeune, possibilité de résorption. Cette réponse, cependant, ne peut servir à différencier un hématosalpinx ou un hématoécèle des affections qui peuvent les simuler.

Tableau récapitulatif des réponses du test pour les 103 cas gynécologiques considérés.

	R +	R —
I. — <i>Le test dans les cas cliniques douteux (59) :</i>		
A. Y a-t-il grossesse?		
1° Retard de règles chez les femmes normales..	5	7
2° Retard de règles chez les nourrices	4	3
3° Retard de règles chez les obèses	1	2
Ménopausées.....	1	4
B. Y a-t-il fausse couche?.....	2	7
C. Grossesse ou fibrome?	4	8
D. Grossesse ou kyste de l'ovaire?.....	1	1
E. Grossesse ou métro-annexite?	2	7
II. — <i>Le test dans les grossesses anormales (23) :</i>		
A. Grossesse compliquée de vomissements incoercibles.	2	
B. Grossesse compliquée de rétroversion	2	2
C. Grossesse compliquée de fibrome.....	5	1
D. Grossesse compliquée de métro-annexite.....	6	2
E. Grossesse compliquée de kyste ovarique.....	1	2
III. — <i>Les grossesses extra-utérines (21) ;</i>		
A. Grossesse extra-utérine ou kyste de l'ovaire?..	2	4
B. Grossesse extra-utérine ou annexite?		7
C. Grossesse extra-utérine ou hématoçèle?.....		4
D. Grossesse extra-utérine ou hématosalpinx?....	2	2

CHAPITRE IV

ETUDE DE LA BIOLOGIE ET DU DIAGNOSTIC DE LA MOLE HYDATIFORME ET DU CHORIO-EPITHELIOMA

Observations des malades.

Cas 1 : Mômes en régression spontanée.

Obs. 20 (Due à l'obligeance de M. le Docteur MAHON).

Malade de 42 ans traitée par le Docteur C... expulse une môle hydatique le 15 février 1933.

Une *réaction hormonale lapine* pratiquée le 11 avril 1933 avec des urines, expédiée de Corse, donne une *réponse négative*. La malade, revue depuis par le Docteur Mahon, fait pratiquer périodiquement une réaction de Brouha, afin d'être rassurée sur la possibilité d'une récurrence.

Obs. 74 (Due à l'obligeance de M. le Docteur BALARD).

Mme L... Opérée le 11 février 1932 pour môle hydatique; curetage.

Suites opératoires. — Légère réaction fébrile, qui cède rapidement au repos.

Réaction hormonale lapine le 31 mars 1932 négative. La malade sort guérie. Nous avons eu depuis de ses nouvelles : elle ne semble pas présenter une possibilité de récurrence.

Cas 2 : Môle avec dégénérescence chorio-épithéliomateuse secondaire.

OBS. 104 (Due à l'obligeance de M. le Docteur SERVANTIE).

Il s'agit d'une malade de clientèle privée, ayant expulsé une môle hydatiforme il y a quarante-cinq jours. Le curettage a été prudemment pratiqué aussitôt.

Actuellement, les signes cliniques semblent indiquer l'existence d'une rétention de vésicule dans l'utérus, peut-être même une dégénérescence, mais pas avec suffisamment de force, car le chirurgien demande un appui biologique.

Réaction de Brouha : Malgré une urine très pâle, la réaction est fortement positive.

En foi de quoi une hystérectomie subtotale est pratiquée. Les débris intra-utérins sont envoyés à l'examen histopathologique, dont la réponse est : nombreuses cellules chorio-épithéliomateuses. La dégénérescence de cette môle est donc confirmée.

Nous continuerons à suivre biologiquement cette malade selon la règle de conduite que nous formulerons plus loin.

Cas 3 : Chorio-épithéliome consécutif à l'expulsion d'une môle et qui se montre en régression spontanée.

OBS. 149 (Due à l'obligeance du Docteur LAFOND, à Canole).

Mme C..., 21 ans.

Dernières règles en avril 1932. Un peu de sang normal en mai.

Du 13 juin au 5 août 1932, quelques pertes rouges, puis marrons, puis jaunâtres.

Le 5 août, grande hémorragie.

Examen. — Utérus nettement de dimension beaucoup plus grande que ne l'indique l'âge de la grossesse, étroit, de consistance élastique, homogène, et ne présentant pas de ballonnement fœtal.

Le diagnostic de môle étant porté, on provoque l'avortement par

la pose d'une laminaire. Le 8 août, la malade expulse une môle de 940 grammes. Le curettage consécutif n'est pas pratiqué.

Exéat le 21 août 1932.

Le 6 octobre 1932, la malade revient à Canole parce qu'après une première perte sanguine le 8 septembre, et qu'elle a assimilé à un retour de couche, elle ne cesse de voir un petit écoulement sanguin quotidien.

Examen. — Utérus un peu augmenté de volume, de forme régulière, mobile, indolore. Aucun signe clinique, mais on garde la malade afin de faire une réaction biologique.

Réaction de Brouha le 10 octobre : positive.

Réaction le 10 octobre : positive.

On décide l'intervention. Elle est pratiquée le 15. La laparotomie montre une zone un peu congestionnée et un peu moins souple au niveau de la corne utérine droite.

On fait une hystérectomie; on aperçoit alors une masse ecchymotique de la grosseur d'une noisette. Une hystérectomie totale est alors pratiquée.

L'examen histo-pathologique confirme le diagnostic de chorio-épithéliome.

La malade est exéatée le 5 novembre 1932, après une deuxième réaction dont la réponse est négative.

Le 10 avril 1933, réaction négative.

Le 12 octobre 1933, réaction négative.

La pratique régulière de la réaction, chez cette malade, concorde avec l'examen clinique et nous assure de sa guérison.

A. — *Valeur de la réaction dans les cas de grossesse molaire ou de chorio-épithéliome.*

I. LA PREMIÈRE CONCLUSION A TIRER DE CES OBSERVATIONS EST D'ORDRE BIOLOGIQUE. — La substance active particulière contenue dans les urines de femme atteinte de môle ou de chorio-épithéliome présente les mêmes caractères biologiques que

la gravidine des grossesses normales. Elle est donc comparable qualitativement à cette substance. Nous verrons la démonstration de l'identité des deux substances actives au chapitre qui traite de l'origine de la gravidine dans les cas de môle et de chorio-épithéliome.

II. LA DEUXIÈME CONCLUSION EST D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE. — On a constaté en lisant le résultat des réactions pratiquées précédemment qu'elles étaient particulièrement prononcées, ce qui fait penser que l'urine de ces malades contenait une quantité très abondante de substance active. Des constatations identiques ont ouvert un immense champ de recherche que de nombreux prospecteurs ont envahi cette année. Nous consacrerons un chapitre à ces nouveaux travaux, intitulé : tentatives de dosage.

III. LA TROISIÈME EST D'ORDRE PRATIQUE. — *Interprétation du résultat de l'épreuve biologique dans les cas particuliers considérés. Leur application à la thérapeutique et au pronostic de la maladie* (Docteur Bouc, de Bruxelles).

1° Une réaction positive chez une malade peut être interprétée de deux façons :

- a) il s'agit d'une grossesse normale;
- b) il s'agit d'une grossesse molaire ou d'un chorio-épithéliome.

Pour trancher le diagnostic, il faut :

- a. Considérer la *force de la réaction*, peut-être faire des réactions de titrage.
- β. Surtout faire appel aux *données cliniques* qui conservent encore la première place dans l'établissement du diagnostic.

Et s'il s'agit bien d'une môle, un seul traitement : le curettage immédiat.

2° Après évacuation « supposée » complète d'une môle.

Dans chacun des cas particuliers précédemment considérés, la réponse positive de l'épreuve biologique a été interprétée en tenant compte de trois possibilités, qui peuvent se présenter au clinicien.

a) *La rétention* de vésicules molaires : la môle n'est pas complètement extraite, bien que non proliférante?

b) *La dégénérescence maligne, rapide, brutale*, des vésicules retenues, en chorio-épithéliome. La littérature cite des dégénérescences semblables trois semaines à un mois après le curettage d'une môle.

c) *La récidive* par prolifération nouvelle de quelques villosités restées en place après le curettage, ou *la dégénérescence maligne, tardive*, par transformation de ces éléments choriaux en chorio-épithéliome.

α. Si, quinze jours après le curettage, que l'on croit complet, cette réaction *se maintient positive*, il est possible que l'on se trouve en face d'une rétention de vésicules molaires. Aussi nécessité thérapeutique absolue d'une *vérification nouvelle* de la cavité utérine et même il faut songer à l'éventualité d'une hystérectomie. Ici le laboratoire ne fera que renforcer l'intention thérapeutique de la clinique, et si, en plus d'une involution utérine insuffisante, il persiste une irrégularité de la cavité utérine, un suintement hémorragique ou purulent du col, ce sera à l'hystérectomie qu'il faudra avoir recours.

β. Si, un à plusieurs mois après le curettage, la réaction *se maintient fortement positive*, c'est qu'il persiste des vésicules molaires proliférantes dans l'utérus ou qu'elles ont donné naissance à un chorio-épithéliome.

Plusieurs auteurs : Bourg, Mahon, Reeb, ont écrit que :

γ. La *réapparition tardive d'une réaction positive* après une ou plusieurs réactions négatives, en dehors de toute nouvelle grossesse, indique que de minimes villosités choriales, laissées presque inévitablement au cours du curettage le plus

soigné, ont donné lieu, soit à une récurrence, ou, plus vraisemblablement, à un chorio-épithéliome.

Or, nous savons que l'existence de quelques villosités chorionales vivantes suffit à assurer une réaction positive; donc, si la réaction devient négative, c'est qu'il ne reste plus aucune villosité vivante dans l'organisme; alors comment ces villosités ont-elles pu dégénérer et proliférer pour redonner une réaction positive, puisqu'elles n'existaient plus, comme le prouvait la réaction négative?

Mais on peut supposer que, si quelques cellules chorionales sont insuffisantes pour donner une réaction positive, elles peuvent dégénérer cependant en chorio-épithéliome, dont la prolifération ultérieure expliquera la réapparition d'une réaction positive.

δ. Une réaction qui persiste négative durant six mois, est propre à donner tous les apaisements sur l'évolution ultérieure de la môle.

Si le diagnostic de chorio-épithéliome est posé après hystérectomie, il reste tout aussi intéressant d'en suivre les suites par des réactions répétées. En effet, les *métastases*, tout comme la tumeur primitive, donnent une *réaction biologique positive* (Gerritzen). On pourra alors diagnostiquer précocement l'apparition des métastases, dont on cherchera la localisation par tous les procédés courants d'investigation de la clinique.

Autrefois, lorsqu'après une expulsion molaire des signes cliniques faisaient craindre une complication, mais qu'aucun d'eux ne permettait d'affirmer un diagnostic, les auteurs, avec de Rouville et Schweitzer, conseillaient le curettage immédiat et l'examen anatomo-pathologique des débris. Nous pensons actuellement que pareille pratique est inopérante et dangereuse et cause de métastases, que peut favoriser cet examen instrumental.

Il ne restait alors qu'à observer la conduite classique : surveiller étroitement les suites proches et éloignées des avortements molaire et enlever l'utérus au moindre soup-

con de tumeur placentaire. De nombreuses matrices ont été ainsi sacrifiées inutilement; mais cela valait mieux que de laisser se développer un chorio-épithéliome, soit par négligence, soit par timidité opératoire.

Aujourd'hui que le laboratoire nous a apporté cette aide puissante, qu'est la réaction biologique de la grossesse, la thérapeutique et le pronostic des mûles et des chorio-épithéliomes, ont fait un progrès immense.

En conclusion, une règle thérapeutique importante : Il nous semble indispensable de pratiquer une réaction biologique le plus tôt possible après une expulsion de mûle ou d'une hystérectomie pour chorio-épithéliome et de répéter cette réaction tous les deux mois pendant six mois au moins.

B. — *Tentatives de dosage.*

Diverses tentatives de dosage de l'hormone de grossesse ont été faites. Les résultats qu'elles fournissent sont malheureusement disparates et difficilement comparables. La plupart d'entre elles comparent la teneur respective de l'urine ou du sérum en hormone gonodotrope dans les cas de mûle et de grossesse normale.

Dès 1928, A. et Z. ont dosé en unité-souris (U.-S.) la quantité d'hormone gonodotrope contenue dans l'urine, et, comme l'urine des femmes enceintes contient de 3.000 à 6.000 U.-S. par litre, contre 50.000 et même 20.000 U.-S. dans le cas de mûle ou de chorio-épithéliome, ils en avaient déduit un moyen de diagnostic de la mûle et du chorio-épithéliome. L'obtention de la réaction sur la souris avec une dilution des urines au 1/10 permet de soupçonner la mûle; et au-dessus de l'affirmer; ce qui équivaut 5 mm³ d'urine.

Brindeau, H. et M. Hinglais se sont appliqués à faire du test hormonal lapine une réaction quantitative. Ce sujet fit l'objet de comptes rendus successifs à la Société de biologie en fin d'année 1932. Ils ont utilisé le sérum sanguin et observé que la plus petite dose d'hormone active, c'est-à-dire capable de faire apparaître au moins un seul follicule hémor-

ragique sur un des deux ovaires, était en moyenne de 15 U.-S.; ou, si l'on veut, l'unité-lapine (U.-L.) vaut 15 U.-S.

Leur expérimentation porte sur de nombreux cas de grossesses et d'état anormaux de la grossesse. Leurs résultats concordants montrent sous forme de graphique :

une première zone — de 0 à 500 U.-L. — qui est la zone du fœtus mort, ou certain, ou probable;

une deuxième zone — de 1.000 à 4.500 U.-L. — qui est la zone de la grossesse biologiquement normale;

une troisième zone — de 30.000 à 100.000 U.-L. et davantage — qui est la zone de dégénérescence molaire ou de ses complications.

Dans les zones intermédiaires encadrant la zone de grossesse normale, ces auteurs placent des états pathologiques de passage :

à la limite inférieure de la grossesse dite normale, des cas de faiblesse placentaire, dont l'exagération — ou la prolongation — ne pourrait aller sans la mort de l'œuf;

à la limite supérieure, des cas de vomissements incoercibles, s'apparentant à une activité placentaire anormale.

Et ils en déduisent une *loi biologique*, confirmée par leurs examens histologiques : il y a une relation directe entre le degré de vitalité des villosités choriales et le taux de l'hormone trouvé. Et en pratique ce dosage leur permet « de poser en quarante-huit heures le diagnostic biologique de la môle et de préciser biologiquement dans un bon nombre de cas le diagnostic de la mort de l'œuf ».

Cependant, à l'occasion d'une communication présentée en janvier 1933 à la Société belge de gynécologie et d'obstétrique, A. Weymeersch, R. Bourg et M. Rocmans trouvent de telles conclusions prématurées; car, au cours d'essais de dosage de la gravidine à l'aide du test hormone lapine à divers

stades de grossesses normales et pathologiques, ces auteurs ont trouvé des résultats différents :

1° la teneur en hormone de l'urine de gestantes normales est susceptible de grandes variations; l'écart observé s'inscrit entre 100 et 4.000 U.-L.

2° les résultats quantitatifs obtenus avec les urines de 1 cas de môle proliférante et 1 cas de môle avec dégénérescence chorio-épithéliale diffèrent très peu de ceux des grossesses normales.

Ces mêmes résultats ont été obtenus par Dabney.

Et ces auteurs de conclure : « Que le diagnostic qualitatif de la môle hydatique au moyen du test hormone-lapine n'est pas possible. Cependant, cette réaction, tout comme les procédés antérieurs, basés sur le même principe biologique, sont un moyen des plus utiles au clinicien pour suivre l'évolution d'une môle vésiculaire. »

Nous ne saurions trancher un débat auquel de nombreux auteurs (Clauberg, Mack et Catherwood) vont apporter bientôt les résultats de leur expérimentation. En attendant ces publications, nous retiendrons de cette brève étude deux indications diagnostiques :

1° *une réaction particulièrement prononcée* fera soupçonner la possibilité d'une môle ou d'une tumeur choriale.

2° *une réaction normale*, identique à celle trouvée au cours de grossesses normales, n'exclut cependant pas la possibilité d'une môle.

C. — *L'origine de la gravidine dans ces cas particuliers.*

Malgré que la môle hydatique soit connue depuis Hippocrate, son étiologie jusqu'à présent reste encore inexpliquée. Au XVIII^e siècle, on a prétendu qu'elle venait du chorion. La théorie ovulaire de Marchand suppose que la môle provient d'une maladie de l'ovule, qui, étant encore dans l'ovaire, subit une modification pathologique. Une fois l'ovule fécondé

se produit la dégénération du chorion, suivie de la formation des hydatiques caractéristiques, ce qui donne la môle. Cette théorie est confirmée par le cas des jumeaux bi-ovulaires, où dans un œuf se développe un embryon et dans l'autre se forme la môle hydatique.

Depuis ces dernières années s'établissent les fondements d'une théorie de la môle en faisant une excursion dans le système endocrinien. C'est en partant de la recherche de la gravidine dans les cas de môle que les auteurs ont constaté les relations étroites entre môle et sécrétions internes, et ont trouvé là une nouvelle théorie étiologique (A. Jouravieff).

Voici le résultat des recherches sur l'origine de la gravidine dans les cas de môle hydatique et de chorio-épithéliome.

1° Les ovaires de la femme atteinte de môle hydatique ou de chorio-épithéliome réagissent à la quantité anormale de gravidine que contient son sérum sanguin en se transformant en une masse polykystique, parfois très volumineuse (94 p. 400 des cas selon Bouc, 95 p. 400 selon Patellani).

Ce fait est vérifié par l'expérimentation; l'injection de fortes quantités de gravidine chez l'animal femelle et même chez la femme (Zondek) montre au niveau des ovaires des formations polykystiques.

De même, une *réaction de Brouha* dite fortement positive montre chez la lapine des formations kystiques, témoins de la présence d'une grosse quantité de substance active dans les urines examinées.

2° Le tissu molaire et chorio-épithélial en prolifération active donne toujours en implantation une *réaction biologique positive*. Il contient donc certainement la substance active spécifique, et ce, en quantité beaucoup plus abondante que le placenta normal (Zondek, Rössler). Philipp a, de plus, rencontré un cas de grossesse molaire des plus intéressants à ce point de vue. La réaction dans les urines était négative, celle obtenue par implantations de fragments molaires était fortement positive. Il existait entre la môle et la muqueuse

utérine une épaisse couche fibrineuse établissant une barrière entre la môle et l'organisme qui en était atteint.

CONCLUSION. — Il semble donc bien que môle et thorio-épithéliome soient, comme le placenta normal, sécréteurs de la gravidine, et non pas seulement l'endroit où celle-ci viendrait s'accumuler après avoir été sécrétée au niveau de l'hypophyse antérieure.

CHAPITRE V

NOS ERREURS A LA LUMIERE DES FAITS NOUVEAUX

Au début de l'emploi de la méthode, nous eûmes quelques réactions erronées dues à des déficiences de technique.

OBS. 38. — Le laboratoire envoie à M. le Professeur Andérodias une *réponse faussement positive*, car l'épreuve, refaite quelques jours plus tard, *est négative*. Après enquête, on s'aperçut que la lapine de la première réaction avait été au contact d'un mâle.

OBS. 39. — M. le Professeur Chavannaz nous envoie une urine prélevée par sondage dont l'injection à la lapine donne une *réponse négative*. Le laboratoire demande aux fins de contrôle des urines du matin, et la *deuxième réaction pratiquée est positive*. Il arrive parfois que l'on obtienne un faux résultat négatif, quand on opère avec des urines prélevées par sondage, car cette opération donne souvent une *polyurie nerveuse* et les urines ne sont plus alors suffisamment concentrées pour la réaction à la lapine.

OBS. 40. — Dans ce cas, nous ne pûmes donner une réponse à M. le Professeur Guyot, car les *urines envoyées, trop toxiques*, tuèrent successivement deux lapines. Un traitement par l'éther permet actuellement d'utiliser de telles urines.

OBS. — Due à l'obligeance de M. le Docteur SERVANTIE.

Mme L..., 46 ans. Présente un retard de règles de un mois et des troubles sympathiques de la grossesse.

Le 15 juin 1932, *réaction à la lapine faible* : 1 ovaire présente 2 kystes; l'autre ovaire 1 kyste.

Réaction considérée comme *positive*.

Or, ultérieurement, pas de grossesse, mais réapparition des règles le 10 octobre, quatre mois après.

On pratique, en janv. 1933 une *même réaction biologique*, la malade présentant les mêmes symptômes; la lapine ouverte, on constate le même type de réaction que la première fois.

Devant un tel résultat, nous sommes obligés d'admettre avec Fluhmann qu'il existe un facteur féminin constant : l'aptitude que possède un organisme à sécréter normalement une plus ou moins grande quantité d'hormones. Après une étude expérimentale portant sur 280 observations de femmes non enceintes, Fluhmann a ainsi défini quatre groupes de « tempéraments endocriniens » :

Groupe I : Femmes à fonctions ovariennes normales;

Groupe II : Femmes à fonctions hypo-hormonales;

Groupe III : Femmes à fonctionnelles (castrées, aménorrhéiques, ménopausées);

Groupe IV : Femmes à fonctions hyperhormonales.

Dans l'observation ci-dessus, nous nous trouvions probablement en présence d'un tempérament endocrinien de ce dernier groupe.

Nous croyons donc qu'en dehors des erreurs inhérentes à la méthode, mais facilement évitables, en dehors aussi des cas d'aménorrhée dus à une déficience totale de la fonction ovarienne, et que les auteurs signalent comme pouvant donner une fausse réponse positive du test, nos résultats peuvent encore être faussés par cette notion hypo ou hyperhormonale, variable avec chaque femme, et dont la réaction ne peut tenir compte. Peut-être qu'avec une bonne technique de dosage on pourra éliminer ce facteur d'erreurs.

Il nous reste à examiner un résultat curieux du test hormonal lapine, jamais rencontré jusqu'ici dans la littérature biologique ou endocrinienne.

Obs. due à l'obligeance de M. le docteur Jean VILLAR.

Mme L..., vient consulter le médecin parce qu'elle souffre du bas-ventre, du côté droit.

Toujours bien réglée. Est mariée depuis deux mois (21 mars 1932). Au mois de mai, retard de règles de cinq jours; l'écoulement contient de petits caillots de sang noir. Apparition en même temps de la douleur du bas-ventre, pour laquelle elle vient consulter.

Examen (le 21 mai). — Hypochondre droit sensible à la palpation. Toucher vaginal : Col mou; l'utérus semble un peu augmenté de volume, il est mobile et non douloureux; le cul-de-sac latéral gauche ne présente rien d'anormal; le cul-de-sac latéral droit présente au doigt une masse grosse comme un œuf, fixe, tendue et douloureuse.

Diagnostic. — Grossesse extra-utérine droite.

Le 26 mai : La malade est revue chez elle. La tumeur paraît avoir augmenté de volume; l'utérus, plus petit, est refoulé à gauche.

Le 27 mai : La malade entre à la clinique.

Le 31 mai : Réaction biologique franchement positive.

Opération (le 2 juin). — Dès le ventre ouvert, on se trouve en présence de kystes des deux ovaires : à droite, kyste du volume d'un petit melon, la trompe est étalée à sa surface; à gauche, kyste du volume d'un gros œuf. On enlève les annexes droites, à gauche, ouverture délibérée du kyste, résection cunéiforme de l'ovaire, suture au catgut. A noter que l'utérus, soigneusement examiné, est tout petit et paraît d'une vacuité absolue.

Suites opératoires. — Le soir de l'opération, apparition de pertes tout à fait semblables et de même durée que des règles normales; ne contiennent ni débris, ni caillots. Pas de colique.

Le 10 juin, montée de lait bilatérale durant quinze jours.

La malade sort guérie le 20 juin.

Le 25 juin : Nouvelle réaction à la lapine, qui, cette fois, est négative.

Le 2 juillet 1932 : Règles normales.

En août 1933, la malade est revue : elle est enceinte de huit mois.

En septembre elle accouche normalement d'un enfant de 40 livres.

Examen histologique des pièces opératoires (Docteur Bonnard) :

Ovaire droit : corps jaunes en formation de dimensions énormes (grosseur des deux poings), cytologiquement exempt d'altération et dont le contenu est du sang transformé en un liquide d'aspect séreux.

Ovaire gauche : Cet organe contient également un corps jaune, présentant la même image histologique que celui du côté droit. On ne peut dire si ces kystes sont développés sur des corps jaunes d'origine menstruelle ou gestative; leur dimension, exagérément anormale, doit retenir l'attention.

Trompe droite normale, sans lésion de grossesse ectopique.

Ici, la réponse du laboratoire (et il n'y a pas eu d'erreur de technique) s'oppose à la clinique : il n'y aurait pas grossesse extra-utérine, comme semblait le confirmer la réponse positive.

S'agissait-il d'une grossesse méconnue, avec avortement postopératoire ? La réponse de la réaction, l'œuf étant mort depuis peu de temps, et les pertes sanguines qui suivirent l'opération seraient en faveur de cette supposition. Mais l'utérus examiné pendant l'opération paraissait vide, et surtout l'écoulement sanguin postopératoire ne contenait ni débris, ni caillots : ce n'était pas un avortement, mais des règles, et ce qui le prouve ce sont les expériences et les conclusions de Zondek : « L'ablation d'un kyste ovarique, ou son écrasement, provoque le retour de la menstruation dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures qui suivent. »

La réponse positive du test, dans ce cas particulier, ne peut donc être imputée, ni à une erreur de technique (toutes

les précautions avaient été prises), ni à une grossesse passée inaperçue. Nous sommes alors obligé de supposer que c'est à l'état pathologique de notre malade, c'est-à-dire à la présence de kystes du corps jaune, qu'il faut attribuer le test positif.

Cela est-il habituel ? Non !

Nous allons cependant essayer de démontrer pathogéniquement une telle supposition.

Au point de vue endocrinien, nous savons que (Rivoire) :

- 1° la maturation du follicule est déclenchée par une hormone de maturation ou prolane A ;
- 2° la transformation du follicule atreé en corps jaune est commandée par une hormone de lutéinisation ou prolane B.

Supposons une hypersécrétion hormonale liée à un trouble fonctionnel du lobe antérieur de l'hypophyse. Il est naturel de penser que, si une dose infinitésimale de prolane B transforme une cicatrice folliculaire en corps jaune, un excès déterminera, soit une persistance anormale du corps jaune (analogue à celle qui se voit dans la grossesse), soit une lutéinisation massive de l'ovaire, qui aboutira en somme à un gros corps jaune, dont la sécrétion glandulaire plus abondante (conséquence physiologique de son hypertrophie) le gonflera en kyste. Dans l'un ou l'autre cas, comme dans la grossesse, l'abondance du prolane B, spécifique de la réaction biologique de la lapine, donnera une réponse positive. C'est ce qui a dû se produire chez notre malade.

Ce trouble fonctionnel du lobe antérieur de l'hypophyse, que nous supposons à l'origine des kystes du corps jaune, de notre malade, et qui se serait traduit par une hypersécrétion du prolane B, expliquerait également la montée laiteuse post-opératoire, car l'hormone galactogène (prolane C) qui provoque la montée du lait chez la femme enceinte est également sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Une telle pathogénie entraîne une conséquence d'un ordre

particulier : les adénomes hypophysaires (tumeurs hyperplasiques, acromégalie) devraient donner aussi un test positif. Or, le fait ne s'est pas encore rencontré avec le test hormonal lapine. Avec le test souris (A. Z.), des cas d'acromégalie et de kyste lutéinique ont été trouvés positifs. Il semblait jusqu'ici que le test hormonal lapine avait éliminé, des causes d'erreurs du test biologique de la grossesse en général, ces cas d'acromégalie et de kystes des ovaires.

Nous devons encore faire un rapprochement. Cotte (de Lyon) a montré le premier, la coexistence fréquente de kystes du corps jaune et d'aménorrhée; d'autres auteurs ont trouvé des cas d'aménorrhée avec un test hormonal lapine positif; nous devons supposer, après le résultat biologique de l'observation ci-dessus, que ce seraient ces aménorrhées, liées à des kystes du corps jaune, qui donneraient un test hormonal lapine faussement positif.

CONCLUSIONS

I. — La preuve de l'intérêt de la réaction biologique de la lapine appliquée à l'obstétrique n'est plus à faire. Cette réaction a eu pour point de départ l'étude des hormones sexuelles féminines, et, bien que les théories pathogéniques de l'origine de ces hormones soient discutées, les différentes statistiques prouvent que la pratique de la réaction donne une sûreté suffisante au médecin (1 p. 100 d'erreurs).

II. — Appliquée à la gynécologie, la réaction hormonale lapine ne nous a pas donné moins de satisfactions. Après dépouillement de 79 observations de la Clinique gynécologique du Professeur Guyot et 24 des différents services des hôpitaux de Bordeaux, où le test fut demandé, nous avons pu constater qu'il n'avait été signalé aucun cas d'opposition formelle entre l'évolution clinique ultérieure et la réponse du laboratoire.

Nous en avons conclu que l'intérêt de la réaction est surtout évident :

1° dans les cas cliniques douteux : simples retards de règles chez des nourrices, des obèses ou des ménopausées;

2° dans les menaces de fausse-couche, où elle nous donne alors la certitude de la vitalité ou de la mort de l'œuf (il faut se souvenir que, dans ces cas d'avortement, la réaction reste positive tant qu'il reste un fragment de placenta vivant, c'est-à-dire trois à huit jours après la mort de l'œuf);

3° dans le diagnostic différentiel entre une grossesse et un fibrome;

4° dans les cas où une affection gynécologique (métror-anexite, fibrome) masque une grossesse.

III. — En cas de grossesse extra-utérine en évolution, l'intérêt de la réaction est réduit, et si les signes cliniques font craindre une rupture, il y a lieu de ne pas attendre le résultat, toujours un peu long, de la réaction.

IV. — De l'application de la réaction hormonale lapine aux cas de môle hydatiforme et de chorio-épithéliome, on peut tirer deux conclusions :

1° Un facteur diagnostique : les résultats donnés par les tentatives de dosage font espérer, quand une méthode sera au point, un facteur de diagnostic précoce de la môle et de sa grave complication, le chorio-épithéliome.

2° Une règle thérapeutique importante : il semble indispensable de pratiquer une réaction hormonale lapine 8 jours après l'expulsion d'une môle ou d'une hystérectomie pour chorio-épithéliome et de répéter cette réaction tous les deux mois pendant six mois au moins.

V. — L'étude biologique que nous avons eu l'occasion de faire, avec M. le Docteur Jean Villar, à propos d'une tumeur du corps jaune apporte un document rare à l'étude si aride de l'histogénèse de ces tumeurs et un facteur contre la spécificité de la réaction.

De cette étude nous ne pouvons conclure que pour l'adoption définitive du test hormonal lapine en gynécologie.

VU, POUR LE DOYEN :

L'Assesseur,

J. GUYOT.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. GUYOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 6 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

DIAGNOSTICS PRECOCES DE LA GROSSESSE

- Abderhalden.** — *Les ferments de défense de l'organisme*, trad. Doïn, 1914.
- Aschheim et Zondek.** — *Swangerschaftsdiagnose aus dem Harn.* *Klin. Wochenschr.*, 1928, n^{os} 1, 8, 9, 30, 31.
- Aschheim.** — *Meine Swangerschaftsdiagnose durch Hormonnachweiss in Harn.* *Zeit. f. arzt. Fortbildung*, 1929, n^{os} 1, 5, 9.
- *Klin. Woch.*, 1930, n^o 6 (245-248); n^o 9 (383-386).
- Bar et Ecalé.** — *De l'utilisation pour le diagnostic de la grossesse des récentes découvertes biologiques.* *Arch. mens. d'obst. et gyn.*, juill. 1929.
- Bex.** — *Thèse de Bordeaux*, 1932.
- Bouc.** — *Thèse de Bordeaux*, avril 1931.
- Bourg.** — *Un nouveau procédé de la R. A. Z.*, *Rev. franç. gyn. et obst.*, t. 26, n^o 2, 1931.
- Borras.** — *La R. de Friedman pour le diagn. de la grossesse.* *C. R. Soc. de biol.*, t. CXI, n^o 38, p. 819, 1932.
- Brindeau et H. Hinglais.** — *De l'emploi de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse.* *Gyn. et Obst.*, t. XXIV, n^o 5, 1931.
- *Contribution à l'étude de l'emploi de la lapine, etc...* *Gyn. et Obst.*, t. XXV, n^o 3, 1932.
- Brouha (Adèle).** — *A propos du test hormonal de la grossesse.* *C. R. Soc. de biol.*, 10 janv. 1931.
- *Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse.* *Gyn. et Obst.*, t. XXIV, n^o 5, 1931.
- *Origine de l'hémorragie dans les follicules hémorragiques provoqués chez la jeune lapine.* *C. R. Soc. de biol.*, t. CIX, p. 64, janv. 32.
- Brouha (L.), Hinglais (H.), Simonet (H.).** — *Action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris.* *Bull. Acad. méd.*, t. CIII, n^o 4, 1930.

- *Le diagnostic biologique de la grossesse. Paris médical*, 10 mars 1930.
- Bulliard et Cicero.** — *Le diagnostic biologique de la grossesse. La méd. intern.*, n° 11, 1932.
- Canton.** — *Les diagnostics précoces de la grossesse. Arch. de méd. navale*, t. IV, 1932.
- Eberson.** — *A rapid method for the diagnosis of early pregnancy from urine. Proc. Soc. exp. biol. a. med.*, n° 28, 1931.
- Ehrhardt (Karl).** — *Diagnostic rapide de la gestation par l'urine. Monatsschrift. für Gyn.*, t. XC, n° 3, 1932.
- Fieux et Mauriac.** — *A propos du séro-diagnostic de la grossesse. Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, p. 329, 1919.
- Friedman.** — *Ovulation produite par injection d'urine de femme enceinte. Amer. J. of physiol.*, t. XC, p. 617, 1929.
- Friedman and Lapham.** — *Simple rapid procedure for Laboratory diagnosis of early pregnancies. Amer. J. obst. a. gyn.*, n° 21, 1931.
- Gernez (L.).** — *Diagnostic biologique de la grossesse. Thèse Lille*, n° 37, 1932.
- Hinglais.** — *Le diagnostic biologique de la grossesse. Journ. méd. franç.*, janv. 1931.
- Jalley (J.).** — *Diagnostic de la grossesse par injection d'urine à la lapine. Thèse Paris*, 1933.
- Magath et Randall.** — *Friedman's hormone test (using rabbits) J. Amer. med. Assoc.*, n° 96, juin 1931.
- Mahon.** — *Le diagnostic biologique de la grossesse dans la pratique médicale. Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 8, mars 1932.
- Peralta, Ramos et Roth.** — *L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans le diagnostic de la grossesse. Rev. sud-américaine*, t. 4, n° 4, 1930.
- Proust et Lejeune.** — *Utilité en chirurgie du diagnostic biologique de la grossesse (1 cas). Gyn. et Obst.*, t. XXIV, n° 6, 1931.
- Reeb.** — *Signes et diagnostic de la grossesse dans sa première moitié. La science méd. prat.*, 15 oct. 1932.
- Rheinardt and Scott.** — *The hormone test for pregnancy. Amer. J. clin. path.*, t. I, 1931.
- Siddal.** — *The hormone test for pregnancy. J. Amer. med. Assoc.*, n° 41, 1928.
- Servantie (L.).** — *Le diagnostic rapide et précis de la grossesse par le test hormonal lapine. Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 8, 1932.

- Siegert (F.).** — *Bedeutung und Herkunft des Schangerschaftshormone.* Deut. Med. schrift. t. LXII, n^{os} 3 et 4, 1931.
- Snyder and G. B. Wislocki.** — *Effect of injection of urine from pregnant mammals on ovulation in rabbits.* Bull. Johns Hopkins Hop., t. 48, juin 1931.
- Soarès.** — *Thèse médecine,* Rio de Janeiro, 1930.
- Stricker (K.).** — *Diagnostic rapide de la gestation par l'urine.* Münch. Med. Wochenschr., t. LXXIX, n^o 6, 1932.
- Thales (Martin).** — *C. R. Soc. de biol.,* janv.-févr. 1931.
- Trauchina.** — *Friedman hormon test. Diagn. et techn. de laboratoire,* 1931.
- Vignes et Lemant.** — *Le prolan diagnostic de la grossesse. Le Progrès médical,* n^o 50, 8 déc. 1932.
- White et Severance.** — *Comparison of pregnancy test. J. Amer. med. Assoc.,* t. XCVII, 1931.

ENDOCRINOLOGIE

HORMONES GENITALES DE LA FEMME

Nous nous bornerons à indiquer ici quelques études récentes dont la lecture nous a paru indispensable pour nous mettre au courant des idées nouvelles sur les hormones sexuelles féminines. Pour une étude plus approfondie, on pourra se reporter aux index des divers périodiques et traités d'endocrinologie.

- Aron, Van Caulaert et Stahl.** — *Recherche sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse.* Presse médicale, n^o 105, déc. 1932.
- Bellerby.** — *The relation of the anterior lobe of the pituitary to ovulation. Proc. of the phys. Soc.,* 27 avril 1929.
- *The physiological properties of anterior lobe pituitary. J. physiol.,* n^o 67, 1929.
- Bouc.** — *Thèse de Bordeaux,* 1931.
- Bourg.** — *R. A. Z. modifiée. Rev. franç. de gyn. et obst.,* n^o 26, p. 65, 1931.
- Burch and Cunningham.** — *Effect of placenta extracts on ovarian stimulating properties of anterior hypophysis. Proc. Soc. exp. biol. and med.,* n^{os} 27, p. 33, 1930.
- Collip et ses collaborateurs.** — *Série d'études dans :*
J. of. Can. med., 1930-1931.
Bull. med. J., t. II, 1930.
Endocrinology, 1931.
Amer. J. Physiol., t. 97, p. 513.

- Davraigne et Sauphar.** — *L'Hormone femelle cristallisée en thérapeutique.* Revue méd. franç., oct. 1932.
- Engle.** — *Ovarian reponses, differences between treatment with urine from pregnant woman and freshly implanted anterior lobe.* J. Amer. Med. Assoc., juill. 1929.
- Evans, Mayer et Simpson.** — *Amer. J. of physiol.*, 1932.
- Fee and Parkes.** — *The relation of the anterior pituitary body to ovulation in the rabbit.* C. R. Soc. physiol., vol. 67, 1929.
- Fels.** — *Le lobe antérieur de l'hypophyse et les ovaires.* Wein. Klin. Wochenschr., août 1928.
- Friedman.** — *Le mécanisme de l'ovulation chez la lapine*, t. 64, mai 1929.
- *Effect of direct intrafollicular injection of extracts of urine of pregnancy.* Amer. J. physiol., t. 44, janv. 1932.
- *Humoral mechanism concerned in ovulation in rabbit.* Endocrinology, n° 14, sept.-oct. 1930.
- Gerber Helga.** — *R. A. Z. Son importance endocrinologique pour le diagnostic des tumeurs.* Thèse de Paris, 1933.
- Hallion.** — *Hypophyse et ovaire.* Rev. franç. de gyn. et obst., n° 10, oct. 1932.
- Jayle.** — *Hypophyse et ovaire.* Rev. franç. de gyn. et obst., n° 19, oct. 1932.
- Kraul.** — *Comparaison des extraits hypophysaires, ovariens et placentaires.* Amer. J. of Obst., t. 21, 1931.
- Laroche (Guy) et Simonet.** — *Données récentes sur les hormones hypophyso-génitales.* Le Progrès médical, n° 50, déc. 1932.
- *Opothérapie endocrinienne*, Masson, 1933.
- Mahnert.** — *Recherche sur les relations entre le lobe antérieur de l'hypophyse et les ovaires.* Zentralbl. für Gyn., t. LIV, 15 nov. 1930.
- Morhardt.** — *Hormone préhypophysaire et physiologie génitale.* Gyn. et Obst., n° 3, 1930.
- Peralta, Ramos et Roth.** — *L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans le diagnostic de la grossesse.* Rev. sud-amér., t. I, n° 1, 1930.
- Philipp.** — *Hypophysenwordenlappen und Placenta.* Zentralbl. f. Gyn., t. 54, n° 8, 1930.
- Rivoire.** — *Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie*, Masson, 1932.
- Schmith et Engle.** — *Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system.* Amer. J. of anat., n° 2, 1927.

- Vignes et Lemant. — *Mécanisme du Prolandíagnostic. Le Progrès médical*, n° 2, janv. 1933.
- Weisner. — *On the separation of kyogenic hormone from human placenta. Soc. clin. Med. J.*, t. 37, 1930.
- Zondek et Aschheim. — *Ovulation pendant la grossesse, déclenchée par l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. Endokrinologie*, t. I, janv. 1928.
- Zondek. — *Le lobe antérieur de l'hypophyse et ses hormones. Zentralbl. f. gyn.*, 3 janv. 1931.

STATISTIQUES

- Brindeau et Hinglais. — *Gyn et Obst.*, t. XXV, n° 3, mars 1932.
- Brouha (Adèle). — *Gyn. et Obst.*, t. XXIV, nov. 1931.
- Ehrhardt (Karl). — *Monatsschrift f. Gyn.*, n° 3, févr. 1932.
- Friedman et Lapham. — *Amer. J. of obst. and gyn.*, t. 21, mars 1931.
- Gernez (L.). — *Thèse de Lille*, n° 37, 1932.
- Lévy-Solal, Jean d'Alsace, Jalley (J.). — *Ann. de théor. biol.*, mars, mai 1933.
- Reinhart and Scott. — *Congrès de New-York, 1933. Résultats d'une enquête dans tous les E. U. A.*, *Amer. J. of Clin. path.*, janv. 1933.
- Reinhart. — *Amer. J. of Clin. path.*, janv. 1932.
- Schneider. — *Surg. gyn. and obst.*, t. LII, janv. 1931.
- Servantie. — *Thèse de Bex*, Bordeaux, 1932.
- Siegmund. — *Weiner Klin. Wochenschr.*, n° 1, 6 janv. 1933.
- Sondern, Silberman (J.). — *Bellerue Hôpital, New-York*, année 1932.
- Striker. — *Münchener Mediz., Wochenschr.*, n° 6, févr. 1932.
- Wilson and Corner. — *Hôpitaux de Philadelphie*, année 1932.

AFFECTIONS GYNECOLOGIQUES GROSSESSES EXTRA-UTERINES

- Bacon (A.). — *A comparative study of the anterior hypophyse in the pregnant and non pregnant states. Amer. J. of obst. and gyn.*, n° 3, 1930.
- Bouc. — *Thèse de Bordeaux*, avril 1931.
- Bourg. — *Revue française de gyn. et d'obst.*, n° 26, 1931.

- Brindeau (H.) et Hinglais (M.). — *Grossesse extra-utérine et réaction précoce*. Bull. Acad. méd., juill. 1933.
- Bulliard. — *La R. d'A. Z. dans le cas d'un œuf mort*. Soc. de gyn. et obst. de Paris, 4 janv. 1932.
- Bulliard et Douay. — *Recherche des hormones ovariennes dans la métrite déciduiforme*. Bull. Soc. gyn. et obst., févr. 1932.
- Cotte. — *Kyste du cops jaune et grossesse extra-utérine*. Lyon chirurgical, t. 27, 1930.
- *Kyste du corps jaune et aménorrhée*. Lyon chirurgical, 15 mars 1930.
- *Ibid.*, 15 mai 1930.
- Ehrhardt. — *Réaction artificielle de la grossesse chez une non-gestante*. Zentralbl. f. gyn., t. LIV, n° 47, 1930.
- Franck (R. T.). — *Aménorrhées et leur traitement*. Amer. J. Obst. and gyn., n° 2, 1930.
- *Le rôle de l'hormone sexuelle féminine*. Amer. J. obst. and gyn., t. 97, 1931.
- Gerber Helga. — *Sujets mâles atteints de choris-épithéliomes et le syndrome humoral de gestation*. In Thèse Paris, 1933.
- Knaus Herman. — *Kystes du corps jaune*. Arch. für Gyn., p. 138-140, 1930.
- Laffont et Ezes. — *Métorrhagies tardives du « post abortum » par kyste lutéinique de l'ovaire*. Bull. soc. obst. et gyn. Paris, 1932.
- Laroche (Guy) et Simonet. — *Opothérapie endocrinienne*. Masson, 1933.
- Lelorier, Lapeyre et Mayer. — *Grossesse tubaire récidivée. Diagnostic histologique et biologique*. Bull. Soc. obst., gyn., mars 1932.
- Mahon. — *Le diagnostic biologique de la grossesse dans la pratique médicale*. Journ. de méd. de Bordeaux, n° 8, mars 1932.
- Margitay (Von), Becht et Miklos. — *Recherches hormonales dans l'acromégalie*. Klin. Wochenschr., t. X, n° 50, déc. 1931.
- Meyer (R.). — *Tumeurs ovariennes et sexualité*. Klin. Wochenschr., t. IX, n° 48, 1930.
- Milo, White (R.) et Severance. — *Comparaison des réactions de grossesse*. J. of Amer. med. assoc., vol. XCII, n° 18, oct. 1931.
- Pallot (Mlle G.). — *Etude histo-physiologique des ovaires microkystiques*. Lyon médical, t. 147, 1931.
- Pérez et Velasco. — *Extirpation du corps jaune*. Arch. méd., t. 33, août 1930.

- Proust et Lejeune. — *Utilité en chirurgie du diagnostic biologique de la grossesse*. Gyn. et Obst., t. 24, n° 6, déc. 1931.
- Reeb. — *Avortements tubaires jeunes à évolution lente et leur diagnostic*. Gyn. et Obst., nov. 1932.
- Reinhart and Scott. — *Amer. J. of Clin. pathol.*, janv. 1933.
- Rivoire. — *Acquisitions nouvelles en endocrinologie*, Masson, 1932.
- Rummeld. — *Tumeurs de l'ovaire à cellules de granulosa*. Zentralbl. für gyn., t. 55, n° 5, 1931.
- Tiérny (A.). — *Réaction de Brouha positive dans un cas de kyste dermoïde de l'ovaire*. Bull. Soc. d'obst. et gyn., n° 8, oct. 1933.
- Vignes et Lemant. — *Utilisation clinique du proladiagnostic*. Le Progrès médical, n° 53, 24 déc. 1932.
- Voron et Brochier. — *Application à la clinique du test d'A Brouha*. Bull. gyn. et obst., mars 1932.
- Westman (Axel). — *Recherche de l'influence de l'hormone anté-hypophysaire sur la fonction du corps jaune*. Zentralbl. f. Gyn., t. LVI, n° 8, 1932.

MOLE HYDATIFORME ET CHORIO-EPITHELIOME

- Bourg (R.). — *Etude biologique et clinique de la M. H. et du C. E.* Rev. franç. de gyn. et obst., janv. 1932.
- Brindeau (H.) et Hinglais (M.). — *Gyn. et Obst.*, juill. 1931.
- Danéó (de Nice). — *Diagnostic d'un C. E. par la R. A. Z.* Bull. Soc. gyn. et obst., févr. 1933.
- Ehrhardt (K.). — *Blasenmole und Schangerschaftsreaktion*. Zentralbl. f. gyn., t. LIV, n° 22, mai 1930.
- Guérin-Valmade, Verdeuil. — *Réaction d'A. Brouha dans le diagnostic de M. H. et de C. E.* Bull. Soc. gyn. et obst. de Marseille, n° 2, 1933.
- Guiglinger. — *Diagnostic précoce du C. E. par la R. A. Z.* Bull. Soc. gyn. et obst., p. 217, 1931.
- Jouravieff. — *M. H. et C. E.* Bull. Soc. gyn. et obst., n° 8, oct. 1933.
- Lapham. — *C. E. followed by Friedman test cases*. Amer. J. obst. et gyn., 23 juin 1932.
- Mahon. — *J. méd. de Bordeaux*, n° 8, 20 mars 1932.
- Meyer. — *Contribution à l'étude du C. E. malin*. Thèse Paris, 1932.
- Neumann (H. O.). — *Valeur diagnostique et pronostique de la R. A. Z. dans la M. H. et le C. E.* Arch. f. gyn., 1931.
- Nurnberg. — *Die Diagnose der Blasenmole*. Mediz. Klin., t. 27, n° 10, 1931.
- Proust et Lejeune. — *Gyn. et Obst.*, t. XXIV, n° 6, déc. 1931;

- Reeb. — *Importance de la R. A. Z. pour le diagnostic et le pronostic de la M. H. et du C. E.* Soc. gyn. et obst. de Strasbourg, 8 nov. 1930.
- *A propos de la M. H. partielle.* Bull. Soc. gyn. et obst., janv. 1932.
- Rossler. — *Le diagnostic de la M. H. et du C. E. par le test hormonal.* Zeitschr. f. Geburt und Gyn., t. XCVI, déc. 1929.
- Schultze Rhonhof. — *R. A. Z. et diagnostic de la M. H. et du C. E.* Zentralbl. f. gyn., t. LIV, n° 10, 8 mars 1930.
- Siegmund. — *Sur le diagnostic par les urines de la rétention de tissu chorial de M. H. et C. E.* Weiner Klin. Wochenschr., n° 1, janv. 1933.

REACTIONS QUANTITATIVES

- Aschheim et Zondek. — *Klin. Wochenschr.*, t. 7, 1928.
- Aschheim. — *Klin. Wochenschr.*, n° 6, 9, 1930.
- Bourg. — *Rev. fr. de gyn. et obst.*, n° 1, janv. 1932.
- Brindeau et Hinglais (H.). — *Congrès d'obst. et gyn. de Bordeaux*, p. 659, 1931.
- Brindeau, H. et M. Hinglais. — *C. R. Soc. biol.*, t. CXI, n° 35, nov. 1932.
- *C. R. Soc. biol.*, t. CXI, n° 40, déc. 1932.
- Brouha (A.). — *Congrès d'obst. et de gyn. de Bordeaux*, 1931.
- Brouha (L.). — *Gyn. et obst.*, n° 20, p. 129, 1932.
- Chosson, Cousin (G.) et Donnet. — *Bull. Soc. chir. de Marseille*, juin 1933, juillet 1933.
- Clauberg. — *Zentralbl. f. Gyn.*, n° 56, p. 964, 1932.
- Dabney. — *J. of Amer. med. assoc.*, vol. 101, n° 70, 1933.
- Ehrhardt (K.). — *Zentralbl. f. Gyn.*, t. 54, p. 1338, 1930.
- Friedmann. — *J. pharmaco. and Exp. therap.*, t. XLV, n° 7, mai 1932.
- Hinglais (H. et M.) et Brouha (L.). — *Congrès d'obst. et gyn. de Bordeaux*, p. 663, 1931.
- Gernez (L.). — *L'écho médical du Nord*, t. 47, p. 553, 1932.
- Mack et Catherwood. — *Amer. J. obst. a. gyn.*, t. 150, p. 349, 1930.
- Reeb. — *Gyn. et Obst.*, t. 1, 1931.
- Runge, Hartmann, Sievers. — *Arch. f. gyn.*, t. 149, p. 608, 1932.
- Schneider. — *Proc. Soc. exp. biol. et med.*, t. XVIII, nov. 1930.
- Siebke (Harald). — *Zentralbl. f. gyn.*, t. LIV, n° 26, juin 1930.
- Wagner. — *Deutsch. Mediz. Wochenschr.*, n° 55, p. 2125, 1929.
- Zondek. — *Klin. Wochenschr.*, n° 10, p. 1484, 1931.

